

**Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. med. Anselm Kampik**

**Randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-  
Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von 75 I.E.  
Hyaluronidase als Zusatz zu Lokalanästhetika in entweder  
kombinierten Cataract-Glaskörperoperationen oder  
Glaskörperoperationen**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Florian Pinter**

**aus  
Gräfelfing**

**2010**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

<b>Berichterstatter:</b>	<b>Priv. Doz. Dr. Carl-Ludwig Schönfeld</b>
<b>Mitberichterstatter:</b>	<b>Priv. Doz. Dr. Siegfried Priglinger</b>
<b>Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:</b>	<b>Dr. med. N. Kristin</b>
<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR</b>
<b>Tag der mündlichen Prüfung:</b>	<b>08.07.2010</b>

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1	DIE GESCHICHTE DER LOKALANÄSTHESIE.....	6
1.1.	DIE ENTDECKUNG DER HYALURONIDASE.....	7
1.2.	ANÄSTHESIEVERFAHREN IN DER AUGENHEILKUNDE .....	8
<b>2.</b>	<b>METHODIK.....</b>	<b>10</b>
2.1	ALLGEMEINES .....	10
2.1.1	<i>Studiendesign</i> .....	10
2.1.2	<i>Patientengut</i> .....	10
2.1.3	<i>Studienzentren</i> .....	10
2.1.4	<i>Operateure</i> .....	11
2.1.5	<i>Anästhesietechnik</i> .....	11
2.1.6	<i>Extracapsuläre Cataractextraktion (ECCE)</i> .....	12
2.1.6.1	Indikationsstellung für eine Cataractextraktion .....	12
2.1.6.2	Chirurgisches Verfahren .....	13
2.1.7	<i>Pars plana Vitrektomie (ppV)</i> .....	14
2.1.7.1	Indikationsstellung für eine Vitrektomie.....	14
2.1.7.2	Chirurgisches Verfahren .....	14
2.1.8	<i>Eingesetzte Pharmaka</i> .....	15
2.1.8.1	Studienmedikation Hyaluronidase/Placebo.....	15
2.1.8.2	Lokalanästhetika am Auge .....	17
2.1.8.2.1	Mepivacain.....	18
2.1.8.2.2	Bupivacain .....	19
2.1.8.3	Analgesedativa.....	20
2.2	ABLAUF DER STUDIE .....	21
2.2.1	<i>Auswahl der Patienten</i> .....	21
2.2.1.1	Einschlusskriterien .....	21
2.2.1.2	Ausschlusskriterien .....	22
2.2.2	<i>Vorbereitung des Patienten für die Operation</i> .....	23
2.2.3	<i>Untersuchungsparameter</i> .....	23
2.2.3.1	Kreislaufparameter .....	24
2.2.3.2	Objektive Analgesie .....	25
2.2.3.3	Akinesie des Bulbus .....	25
2.2.3.4	Ptoxis des Lids .....	26
2.2.3.5	Subjektive Analgesie.....	27

2.2.3.6	Nachinjektion .....	27
2.2.3.7	Wirksamkeit und Verträglichkeit .....	27
2.2.3.8	Dokumentation unerwünschter Ereignisse .....	28
2.2.4	<i>Prüfprotokoll</i> .....	29
2.2.5	<i>Datenauswertung und statistische Methoden</i> .....	29
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1	ALLGEMEINE PARAMETER.....	31
3.1.1	<i>Patientengut</i> .....	31
3.1.2	<i>Demographische Daten</i> .....	32
3.1.2.1	Geschlecht .....	32
3.1.2.2	Alter.....	32
3.1.2.3	Zugrundeliegende Augenerkrankung .....	33
3.1.2.4	OP-Zeiten .....	36
3.1.2.5	Kreislaufparameter .....	37
3.1.2.5.1	Herzfrequenz .....	37
3.1.2.5.2	Blutdruck.....	38
3.2	SPEZIELLE PARAMETER .....	39
3.2.1	<i>Anästhesie</i> .....	39
3.2.2	<i>Nachinjektion</i> .....	41
3.2.3	<i>Bulbusmotilität</i> .....	41
3.2.4	<i>Ptoxis</i> .....	44
3.2.5	<i>Subjektive Analgesie</i> .....	46
3.2.6	<i>Bewertung der Wirksamkeit</i> .....	46
3.2.7	<i>Verträglichkeit und Auftreten unerwünschter Ereignisse</i> .....	47
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
4.1	ALLGEMEINE PARAMETER.....	54
4.2	SPEZIELLE PARAMETER .....	55
<b>5</b>	<b>AUSBLICK.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>74</b>

## **Abkürzungen**

ECCE	Extracapsuläre Cataractextraktion
I.E.	Internationale Einheit
ppV	pars plana Vitrektomie
VAS	visuelle Analogskala
BSS	balanced salt solution
HKL	Hinterkammerlinse
PVR	proliferative Vitreoretinopathie
SEM	standard error of the mean

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Geschichte der Lokalanästhesie

Als zu Zeiten des bekannten Wundarztes und Okulisten (damaliger Begriff für Augenarzt) Johannes Andreas Eisenbarth (1663 - 1727) Star-Operationen noch mit einer Nadel und ohne nennenswerte Betäubung vorgenommen wurden, lag die Komplikationsrate sicherlich noch um ein Vielfaches höher, als dies heutzutage mit Hilfe moderner, feiner Instrumente, atraumatischer Operationstechnik und vor allem effektiver Anästhesie der Fall ist. Als Pionier der Lokalanästhesie gilt heute der Wiener Augenarzt Carl Koller (1857 - 1944). 1884 publizierte er erstmals eine Arbeit über die schmerzausschaltende Wirkung von Kokain-haltigen Augentropfen (Koller 1884). Auf Anregung des Psychoanalytikers Sigmund Freud, welcher ebenfalls an Kokain forschte (Freud 1884), hatte er in Versuchen an Tieren und an sich selbst herausgefunden, dass einige Tropfen einer Kokainlösung die Augenoberfläche betäuben konnten und somit auch den Lidschlussreflex ausschalten konnten. Die Anwendung von Kokain zur Schmerzausschaltung verbreitete sich danach sehr schnell in alle Bereiche der Medizin. Kurz nach Koller beschrieb der in New York tätige, deutschstämmige Hermann Knapp 1884 als einer der Ersten eine Retrobulbäranästhesie durch Injektion eines Kokain-Gemisches (Knapp 1884, Hessemer 1994). Ab 1885 verwendete William Stewart Halsted (1852–1922) Kokain zur Infiltrationsanästhesie bei Zahneingriffen, 1888 entwickelte Maximilian Oberst die Leitungsanästhesie des Fingers (Oberst-Block) (Adams et al.2001). Der deutsche Arzt Carl Ludwig Schleich (1859–1922) stellte 1892 die Infiltrationsanästhesie vor (Schleich 1892). Weitere Lokalanästhetika wurden entwickelt, welche in ihrer Wirksamkeit mehr und mehr verbessert wurden. So erschien schon 1905 der Aminoester Procain, 1931 folgte das noch heute gebräuchliche Tetracain. Als großer Durchbruch galt 1943 die Entwicklung des Aminoamids Lidocain, welches sich durch ein geringeres allergisches Potenzial und

geringere Toxizität auszeichnete, später folgten weitere Lokalanästhetika wie Mepivacain (1957) und Bupivacain (1963) (Dullenkopf und Borgeat 2003). Gleichzeitig versuchte man durch Zusätze, wie beispielsweise Natriumbikarbonat, Adrenalin oder Hyaluronidase, die Wirkung der Lokalanästhetika zu optimieren.

## **1.1. Die Entdeckung der Hyaluronidase**

Ohne sich bereits dessen medizinischer Tragweite bewusst zu sein beobachtete bereits 1929 Duran-Reynals, dass Tierhodenextrakt die Ausbreitung von Impfviren im Gewebe verbesserte (Duran-Reynals 1929). Dieser "spreading factor" wurde erst Jahre später von Chain und Duthie als Enzym identifiziert und "Hyaluronidase" genannt (Chain und Duthie 1940). Erste Versuche mit Hyaluronidase auf dem Gebiet der ophthalmochirurgischen Anästhesie führte schließlich Atkinson 1949 durch. In seiner Arbeit berichtete er von 109 Patienten, die nach Injektion einer eigens hergestellten Mischung von Procain, Kaliumchlorid, Epinephrin und Hyaluronidase, eine bessere Bulbusakinesie und Lidptosis zeigten. Die Ergebnisse wurden damals jedoch subjektiv beurteilt und es existierte keine Kontrollgruppe (Atkinson 1949).

Eine genaue Beschreibung der chemischen Struktur und eine bis heute gültige Klassifizierung in 3 Enzymgruppen erfolgte 1952 durch den Augenarzt und Chemiker Karl Meyer (1899 - 1990) (Stern und Jedrzejewski 2006). Weitere Erkenntnisse über die Möglichkeiten der klinischen Anwendung und den therapeutischen Nutzen veröffentlichte ebenfalls 1952 der österreichische Chemiker Breu (Breu 1952).

Mit der Zeit fand man heraus, dass sich auch die Natur die Eigenschaften des Enzyms Hyaluronidase in vielerlei Hinsicht zu Nutze macht. So ist eine Unterart der Hyaluronidase wichtiger Bestandteil von beispielsweise Bienen- oder auch Schlangengift. Im menschlichen Körper findet man in vielen Organen und Geweben mehr oder weniger hohe

Konzentrationen des Enzyms. In der höchsten Konzentration findet man das Enzym im Bereich der Hoden. Das Enzym Hyal-PH-20 befindet sich in den Akrosomen der Spermien. Bei Kontakt mit einer Eizelle wird es freigesetzt und ermöglicht durch Lockerung der Interzellulärsubstanz der Corona radiata das Eindringen des Spermiums in die Eizelle (Girish und Kemparaju 2007, Watson 1993, Menzel und Farr 1998). Ohne diese sogenannte Akrosomreaktion ist keine natürliche Fortpflanzung möglich.

## **1.2. Anästhesieverfahren in der Augenheilkunde**

Dank der Entwicklung der Lokalanästhetika muss heutzutage kein Patient mehr eine Augenoperation unter Schmerzen über sich ergehen lassen. Nachdem zunächst die oberflächliche Betäubung durch Applikation von kokainhaltigen Augentropfen entdeckt worden war, entwickelten sich wenig später und gerade innerhalb der letzten Jahrzehnte eine Vielzahl an Applikationsmethoden, die das Spektrum der Anästhesieverfahren in der Ophthalmochirurgie deutlich erweiterten.

Neben den injektiven Verfahren, wie Retrobulbäranästhesie, Peribulbäranästhesie, Subtenonanästhesie oder subkonjunktivaler Anästhesie, geht inzwischen gerade bei kleineren Eingriffen, wie der Cataract-Operation, wieder der Trend zur topischen Anästhesie. Während bis zum Ende des 20. Jahrhunderts injektive Verfahren auch bei kleineren Eingriffen die Regel waren, werden nun infolge des geringeren Traumas durch minimal-invasive Operationsverfahren und Verkürzung der Operationszeiten, sowie durch die inzwischen fast ausschließliche Durchführung kleinerer Eingriffe in ambulanten Operationszentren, zunehmend topische Anästhesieverfahren bevorzugt. Im Bereich der Netzhaut-Glaskörper-Eingriffe, welche mit deutlich längeren Operationszeiten verbunden sind und nur selten im ambulanten Betrieb durchgeführt werden können, stellen die injektiven Verfahren jedoch immer noch das Standardverfahren dar. Neben der Betäubung



der okulären Strukturen haben diese den Vorteil, dass sie durch Erreichen auch tieferer orbitaler Gewebe zusätzlich eine vorübergehende Bulbusakinesie erzeugen. Dadurch lassen sich intraokulare Operation wie Vitrektomien mit mikrochirurgischen Manipulationen an der Makula (z.B. Entfernung epiretinaler Membranen) ohne Risiko der Verletzung der Retina durch spontane Augenbewegungen des Patienten durchführen.

Um sobald wie möglich nach der Injektion des Lokalanästhetikums eine volle Bulbusakinesie, wie auch eine vollständige Analgesie herstellen zu können, wurde versucht durch Zusätze die Effektivität der Lokalanästhetika zu steigern. Dies soll beispielsweise durch den Zusatz des Enzyms Hyaluronidase erreicht werden. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit es bereits 5 Minuten nach der Injektion des Lokalanästhetikums durch diesen Zusatz zu einem schnelleren Wirkungseintritt der verwendeten Retrobulbäranästhesie kommt. Um zu überprüfen, ob ein Effekt der Hyaluronidase zu einem späteren Zeitpunkt noch deutlicher zu Tage träte, wurden Bestimmungen der untersuchten Parameter auch 5 Minuten nach der Injektion vorgenommen. Da Lokalanästhetika sowohl sensible als auch motorische Nervenfasern betäuben, wurden beide Modalitäten überprüft. Es wurde untersucht, ob und warum der Zusatz der Hyaluronidase zu einer Veränderung der Pharmakodynamik der Lokalanästhetika führte und ob ein unterschiedlicher Effekt auf Motorik und Sensibilität zu beobachten war. Waren Nachinjektionen nötig und ließe sich daraus ein Schluss bezüglich der Wirkung der Hyaluronidase ziehen? Ist möglicherweise die Ausprägung der Ptosis nach Injektion der Lokalanästhesie ein valider Marker für die Beurteilung der Wirksamkeit der Hyaluronidase? Die Ergebnisse der Studie wurden auch anhand eines Vergleichs mit einer Parallelstudie unter dem Einsatz eines anderen Lokalanästhetikagemisches überprüft. Außerdem galt es zu klären, ob die Sicherheit des Wirkstoffs Hyaluronidase bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen gewährleistet war.

## **2. Methodik**

### **2.1 Allgemeines**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Es wurde eine prospektive klinische Studie der Phase III mit 83 Patienten durchgeführt. Die Prüfmedikation wurde vor Beginn der Studie randomisiert und verblindet, so dass von 90 Proben die Hälfte Hylase enthielten und die andere Hälfte ein Placebo. Weder der Operateur noch der Untersucher kannten vor Ende der Studie die Zuteilung zur Verum- oder Placebo-Gruppe. Untersucher sowie Projektleiter erhielten zu jeder Probe ein passendes Notfallkuvert, welches den jeweiligen Inhalt der Probe enthielt. Bei individueller Aufhebung der Verblindung im Falle eines Notfalls wäre der Patient informiert worden, ob es sich um Hyaluronidase oder das Placebo gehandelt hatte. Die Patientendaten wären aus der Studie ausgeschlossen worden.

#### **2.1.2 Patientengut**

Es wurden 83 Patienten, 49 Frauen und 33 Männer zwischen 32 und 89 Jahren, mit unterschiedlichen Augenerkrankungen in die Studie aufgenommen. Es wurde entweder eine ppV oder eine ppV kombiniert mit einer Cataractoperation (ECCE) durchgeführt. Ein Patient wurde aufgrund eines präoperativ zu hohen Blutdrucks von der Studie ausgeschlossen.

#### **2.1.3 Studienzentren**

Die Patienten wurden an zwei Zentren ausgewählt und operiert:

- Augenklinik der Universität München, Mathildenstr. 8, 80336 München
- Augenklinik Herzog-Carl-Theodor, Nymphenburgerstr. 43, 80335 München

## **2.1.4 Operateure**

Die Eingriffe wurden von drei Operateuren durchgeführt. Für die Augenklinik der Universität München:

- Prof. Dr. med. Arnd Gandorfer
- Priv.-Doz. Dr. med. Martin Grüterich

Für die Augenklinik Herzog-Carl-Theodor:

- Priv.-Doz. Dr. med. Carl-Ludwig Schönfeld

Der jeweilige Operateur führte auch die Injektion des Lokalanästhetikums durch.

## **2.1.5 Anästhesietechnik**

Bei der Retrobulbäranästhesie erfolgt die Injektion des Lokalanästhetikums in den Muskelkonus hinter dem Bulbus in die Nähe des Ganglion ciliare (Atkinson 1936). Die verwendete abgestumpfte Kanüle, die zum Schutze des Nervus opticus nicht länger als 40 mm sein soll (Galindo et al. 1990, Dick und Hessemer 1993), wird zunächst transkutan temporal am Unterlid eingestochen. Dabei soll das Auge in Primärposition stehen, da eine andere Bulbusstellung den Sehnerv bei der Injektion stärker gefährdet (Unsöld et al. 1981). Die Kanüle wird unter dem Bulbus, zunächst parallel zum Orbitaboden, bis hinter den Bulbusäquator vorgeschoben, leicht geschwenkt und in Richtung Orbitaspitze geführt. Die Injektionsnadel befindet sich dann innerhalb des Muskelkonus. Dort erfolgt die Injektion (Hessemer 1994). Durch die Betäubung des Ganglion ciliare ist der gesamte Bulbus schmerzfrei und bewegungslos, so dass der Operateur ungehindert arbeiten kann. Der Patient ist wach, spürt vom Operationsgeschehen nichts, die Belastung für den Organismus ist geringer als bei Durchführung einer Allgemeinanästhesie (Grehn 2003).

Die Retrobulbärinjektion erfordert besondere Sorgfalt und Erfahrung. Sehr selten ist sie

mit ernsten Komplikationen verbunden. Generell besteht die Gefahr einer Orbitablutung, Bulbusperforation, intravaskulären Injektion oder Optikusschädigung (Davis und Mandel 1994). In Einzelfällen kann es zu zentralnervösen Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Aphasie, Hemiplegie, Krämpfen, Bewußtlosigkeit (Nicolle et al. 1988), Atemstillstand (Ashaye et al. 2003, Castillo et al. 1994, Wittpenn et al. 1986, Mayer und O'Connor 1993), zum Hörverlust (George und Hackett 2005) oder zu Hirnstammanästhesien kommen (Gunja und Varshney 2006, Schönfeld und Brinkschmidt 2000). Gelegentlich treten temporäre und persistierende postoperative Diplopien auf (Raina et al. 1998, Costa et al. 2006, Hagan 2002, Jehan et al. 2001, Schipper und Lüthi 1994). Da die Retrobulbärinjektion in der Regel von einem Ophthalmologen ausgeführt wird, ist die Anwesenheit eines Anästhesisten empfehlenswert (Dick et al. 1994).

## **2.1.6 Extracapsuläre Cataractextraktion (ECCE)**

### **2.1.6.1 Indikationsstellung für eine Cataractextraktion**

Ein Verlust der Transparenz der Linse (Linsentrübung), der entweder kongenital oder erworben sein kann, wird als Cataract (Grauer Star) bezeichnet. Neben der kongenitalen Cataract können verschieden Ursachen für die Entstehung einer Cataract eine Rolle spielen, wie z.B. ein Trauma, bestimmte Medikamente oder toxische Stoffe, schwere chronische Augenerkrankungen, Bestrahlung, Tumor oder systemische Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus. Die weitaus häufigste Cataract jedoch ist die idiopathische senile Cataract.

Eine Cataract kann lange ohne eine subjektive Visuseinschränkung einhergehen. Deshalb sollte vor der Entscheidung zur Cataractoperation die Frage geklärt werden, ob der Patient im täglichen Leben durch seine Cataract wesentlich beeinträchtigt ist (z.B. Lesen, Arbeiten, Autofahren), bzw. ob durch die Operation mit einer Verbesserung des Visus zu

rechnen ist. Vor der Operation wird eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, um Augenerkrankungen zu erkennen, die den Visus anderweitig als durch eine Cataract beeinflussen. Dies sind beispielsweise Netzhauterkrankungen oder ein Glaukom. Eine diesbezüglich gute prognostische Qualität hat die Prüfung des Visus mit dem Retinometer. Letztendlich muss vor der Operation das individuelle Operationsrisiko abgeschätzt werden (Risiko durch allgemeine Erkrankungen bzw. Operation am einzigen Auge).

#### **2.1.6.2 Chirurgisches Verfahren**

Neben vielen Varianten der Cataractextraktion werden im Folgenden die Grundlagen der gängigsten Methode dargestellt, der ECCE mittels ultraschallgetriebener Phakoemulsifikation. Bei der ECCE bleibt die Linsenkapsel erhalten. Präoperativ wird die Pupille mit einem Mydriatikum erweitert. Nach Desinfektion des Operationsgebietes wird zunächst ein ca. 3mm breiter Tunnelschnitt im Bereich der peripheren Hornhaut angelegt. Ein Viskoelastikum, wie Hyaluronsäure oder Hydroxymethylpropylcellulose (Methocel) wird zur Stützung der Vorderkammer und zum Schutz des Hornhautendothels eingegeben. Dann erfolgt die Kapsulorhexis, die kreisrunde Eröffnung der Linsenkapsel. Anschließend wird der Linsenkern von der Linsenrinde mittels BSS (balanced salt solution) -Spülung getrennt (Hydrodissektion). Dann erfolgt die Verflüssigung der Linse durch Ultraschall mit verschiedenen Techniken (z.B. Divide-and-conquer-Technik). Dies bezeichnet man als Phakoemulsifikation. Die verbleibende dünne Rindenschicht im Kapselsack wird schließlich mit Saug-Spül-Handgriffen abgesaugt (Irrigation-Aspiration). Viskoelastikum wird in den Kapselsack eingegeben und die faltbare Hinterkammerlinse eingeführt. Das Viskoelastikum wird abgesaugt und der Bulbus wieder tonisiert. Eine Skleralnaht ist wegen des sich selbst verschließenden Tunnelschnitts nicht notwendig.

## **2.1.7 Pars plana Vitrektomie (ppV)**

### **2.1.7.1 Indikationsstellung für eine Vitrektomie**

Der Begriff pars plana Vitrektomie (ppV) steht für die Entfernung des Glaskörpers. Eine Vielzahl von Augenerkrankungen erfordert den Einsatz der ppV als operative Behandlungsmethode. Dazu zählen beispielsweise die proliferative Retinopathia diabetica (PRD) evtl. mit Glaskörperblutung, die komplizierte Netzhautablösung, bestimmte Makulaerkrankungen wie Macular Pucker oder Makulaforamen, die proliferative Vitreoretinopathie (PVR), die foudroyante Endophthalmitis oder perforierende Bulbusverletzungen. Da sich in den letzten Jahren die Technik der ppV rapide weiterentwickelt hat und sie dadurch sicherer und effektiver wurde, wird heutzutage häufiger die Indikation zu ppV gestellt als es noch vor einigen Jahren die Regel war. Einige Erkrankungen blieben vor der Entwicklung der ppV unbehandelbar, was eine Erblindung zur Folge hatte.

### **2.1.7.2 Chirurgisches Verfahren**

Im Bereich der pars plana werden nach Eröffnen der Bindehaut 3 Sklerotomien angelegt. Die pars plana liegt zwischen 3 und 4,5 mm vom Limbus corneae entfernt. Ein Zugang wird für die Kaltlichtquelle, ein weiterer für die Dauerinfusion benötigt. Der dritte Zugang ist der Arbeitskanal für das Vitrektom (handgeführtes Saug-Schneidegerät). Der Operateur führt mit einer Hand den Lichtleiter, mit der anderen Hand das Vitrektom, welches den Glaskörper ansaugt und zugleich schneidet, um die Traktion an der Netzhaut möglichst zu vermeiden. Als weitere Instrumente stehen dem Operateur feine Scheren oder Pinzetten zur Verfügung, mit denen beispielsweise Glaskörperstränge oder epiretinale Membranen entfernt werden können. Zum Anlegen elevierter Netzhaut kann schwere Flüssigkeit wie

Perfluorodecalin (PFCL) in den Glaskörperraum eingegeben werden, welches am Ende der Operation wieder entfernt wird. Für eine dauerhafte Retinopexie sowie zur intraoperativen Behandlung einer diabetischen Retinopathie können mittels Endolaserkoagulation oder Exokryokoagulation retinale Narben erzeugt werden. Als dauerhafte Endotamponade können am Ende der Operation verschiedene Gase (z.B. C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, SF<sub>6</sub>, Luft), welche unterschiedlich schnell resorbiert werden, Silikonöl, welches nach einem ½ bis einem Jahr meist wieder entfernt werden muss, oder BSS dienen. Bei Gas- oder Öl-Tamponade ist eine spezielle postoperative Lagerung (z.B. Bauchlage) erforderlich. Mögliche Komplikationen können unter anderem ein Anstieg des intraokularen Drucks, z.B. durch Expansion der Gas-Endotamponade oder durch emulsifiziertes Öl, eine fortschreitende Cataract, eine Endophthalmitis, eine PVR-Reaktion, eine Glaskörperblutung oder eine Re-Ablatio retinae sein.

## **2.1.8 Eingesetzte Pharmaka**

### **2.1.8.1 Studienmedikation Hyaluronidase/Placebo**

Bei der Studienmedikation „Hylase Dessau“ 150 I.E. handelt es sich um ein Enzympräparat mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil Hyaluronidase. Das Enzym wird aus Stierhoden gewonnen und hat ein Molekulargewicht von 60000 Dalton. Hyaluronidase besitzt die Eigenschaft, Hyaluronsäure, einen wichtigen Bestandteil der extrazellulären Matrix, in einzelne Saccharideinheiten aufzuspalten. (Bartolucci et al. 1991)

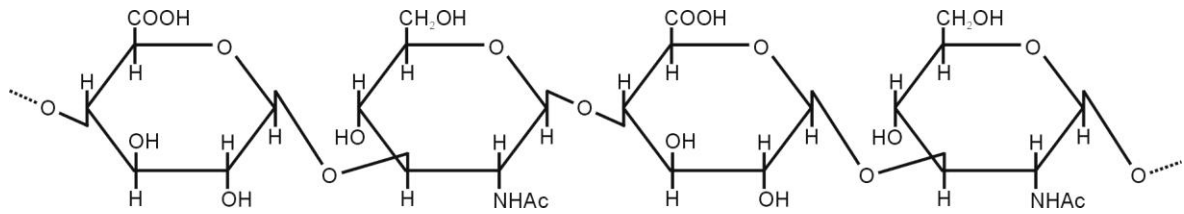


Abb. 1: Hyaluronsäure, bestehend aus Hyaluronsäure und N-Acetylglucosamin

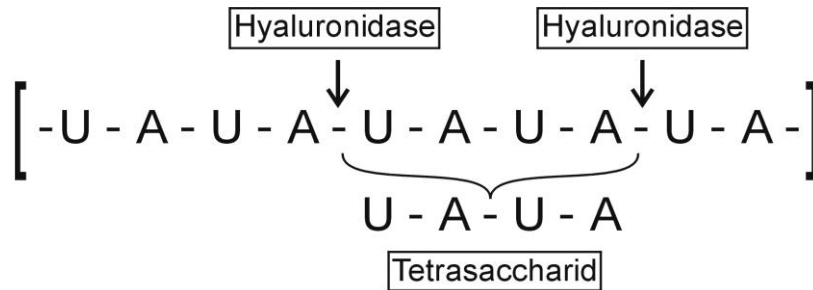


Abb. 2: molekulare Aufspaltung der Hyaluronsäure (U=Glucuronsäure; A=N-Acetylglucosamin)

Dies führt zu einer Auflockerung des Gewebes. Die Gewebsintegrität bleibt dabei erhalten, da das stützende Kollagenfasernetz der extrazellulären Matrix nicht verändert wird. Durch Abheben der äußeren Lamellen der Basalmembran bewirkt die Hyaluronidase zudem eine Erhöhung der Membrandurchlässigkeit und der Gefäßpermeabilität (Farr et al. 1997). Durch verschiedene Stoffe wird die Aktivität der Hyaluronidase beeinflusst. Als Aktivatoren gelten unter anderem Adrenalin, Histamin, Calcium und Phosphate. Stoffe, die eine hemmende Wirkung auf Hyaluronidase besitzen, sind unter anderem Antihistaminika, Salicylate, Heparin, Morphin, Dicumarol und Vitamin C (Farr et al. 1997).

Die Studienmedikation bestand aus 45 Proben á 150 I.E. Hyaluronidase mit 3 mg partiell hydrolysierten Gelatine und 45 Proben, die nur 3 mg partiell hydrolysierte Gelatine enthielten. Verum und Placebo ließen sich äußerlich nicht unterscheiden. Gelagert wurden die Proben in einem regelmäßig kontrollierten Kühlschrank bei 6 - 8 °C. Von jeder Probe



wurde die Hälfte (entsprechend 75 I.E.) in 5 ml Bupivacain 0,5 % und 2 ml Mepivacain 1 % aufgelöst. Aufgrund der geringen Halbwertszeit der Hyaluronidase von einigen Minuten, wurde darauf geachtet, dass die Injektion zeitnah zur Zubereitung erfolgte (weniger als 5 Minuten).

#### **2.1.8.2 Lokalanästhetika am Auge**

Die Hauptaufgabe von Lokalanästhetika besteht darin, die Erregungsweiterleitung in peripheren Nerven reversibel durch Blockade der axonalen  $\text{Na}^+$ -Kanäle zu hemmen. Um eine Nervenblockade zu erzielen muss das Lokalanästhetikum in die Nähe des zu blockierenden Nerven injiziert werden.

Die verschiedenen Lokalanästhetika unterscheiden sich in Wirkstärke, Wirkdauer und Schnelligkeit des Wirkungseintritts. Diese Eigenschaften werden durch ihre unterschiedlichen chemischen Eigenschaften bestimmt.

Lokalanästhetika sind im Allgemeinen schwach basische Amine. In wässriger Lösung bildet sich ein Gleichgewicht aus dem ionisierten Kation und aus der nicht-ionisierten Base. Je nach pH-Wert des Gewebes, in welches injiziert wird und je nach pKa-Wert des Lokalanästhetikums ändert sich das Gleichgewicht zugunsten der ionisierten oder nicht-ionisierten Form. Je höher der pKa-Wert ist, desto größer ist der Anteil an ionisierten Kationen. Der nicht-ionisierte Anteil des Lokalanästhetikums ist für die Diffusion zum und in den Nerv zuständig, wohingegen der ionisierte Anteil die aktive Form darstellt, die den Nerv blockiert. Das bedeutet, dass ein Lokalanästhetikum umso potenter ist, je höher der pKa-Wert und damit der Anteil der Kationen ist. Andererseits wirkt ein Lokalanästhetikum umso schneller, je niedriger der pKa-Wert und damit höher der Anteil nicht-ionisierter Basen ist. Die Lipidlöslichkeit eines Lokalanästhetikums wird mit Hilfe des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten beschrieben. Je höher dieser ist, desto lipophiler und

damit potenter ist das Lokalanästhetikum. Mit höherer Lipidlöslichkeit steigt aber auch die zentralnervöse und kardiovaskuläre Toxizität eines Lokalanästhetikums. Eine hohe Proteinbindungskapazität, verzögert den Wirkungseintritt eines Lokalanästhetikums, verlängert jedoch dessen Wirkdauer (Ripart et al. 2000, Wildsmith 1986, Heavner 2007, Covino 1986, Striebel 2003, Larsen 2006).

Lipidlöslichkeit ↑	→ relative Wirkstärke ↑
pK <sub>a</sub> -Wert ↓	→ Anschlagzeit ↓
Plasmaproteinbindung ↑	→ Wirkdauer ↑

Tabelle 1: Eigenschaften der Lokalanästhetika

Nach ihrer molekularen Struktur unterscheidet man Lokalanästhetika vom Ester- und vom Amidtyp. Die in der ophthalmologischen Infiltrationsanästhesie verwendeten Lokalanästhetika gehören ausschließlich dem Amidtyp an, da sie chemisch stabiler sind und seltener zu anaphylaktoiden Reaktionen führen (Striebel 2003, Karow und Lang-Roth 2003). Als Lokalanästhetika kamen in der Studie Mepivacain und Bupivacain zum Einsatz.

#### 2.1.8.2.1 Mepivacain

Mepivacain gehört zu den Lokalanästhetika vom Amidtyp. Durch seinen relativ niedrigen pK<sub>a</sub>-Wert und damit relativ hohen nicht ionisierten Anteil bei pH 7,4 weist es sehr gute Diffusionseigenschaften auf. Als hydrophiles Lokalanästhetikum hat es bei einem niedrigen Oktanol-Wasser-Koeffizienten eine vergleichsweise niedrige analgetische Potenz, aufgrund seiner geringen Proteinbindungskapazität eine relativ kurze Wirkdauer.

### 2.1.8.2.2 Bupivacain

Bupivacain gehört ebenfalls zu den Lokalanästhetika vom Amidtyp. Durch einen etwas höheren pKa-Wert als Mepivacain diffundiert Bupivacain schlechter in pH-neutrales Gewebe. Seine Anschlagzeit ist dementsprechend verlängert. Dagegen weist Bupivacain als lipophiles Anästhetikum mit sehr hohem Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten eine ausgesprochen hohe analgetische Potenz auf. Aufgrund der hohen Eiweißbindung diffundiert es auch nur langsam wieder vom Rezeptor ab, womit sich die lange Wirkungsdauer erklärt. Ein Nachteil ist die aus der Lipophilie und hohen Eiweißbindung zu erklärende zentralnervöse und kardiale Toxizität.

	<i>Mepivacain</i>	<i>Bupivacain</i>
pKa-Wert	7,6	8,1
Wirkungsbeginn	schnell	langsam
Proteinbindungskapazität	ca. 77,5%	ca. 95%
Wirkungsdauer	mittel (1,5-2h)	lang (3-8h)
Oktanol-Wasser- Verteilungskoeffizient	130	3420
relative Wirkstärke (gemessen an Procain = 1)	1,5	8,0
relative Toxizität	1	4

Tabelle 2: Vergleich Mepivacain/Bupivacain (Striebel 2003, Karow und Lang-Roth 2003)

### 2.1.8.3 Analgosedativa

Die Vermeidung streß- und schmerzbedingter sympathikogener Reaktionen, wie beispielsweise Tachykardie und arterieller Hypertonie kann durch eine unmittelbar vorangehende adäquate Sedierung, Anxiolyse und Analgesie mittels kurzwirksamer Analgosedativa gerade in Hinblick auf die im Allgemeinen eher unangenehme und schmerzhaft Lokalanästhesie am Auge nicht nur den Komfort für den Patienten, sondern auch die perioperative Morbidität und Mortalität, wie auch die postoperative Analgesie positiv beeinflussen (präemptive Analgesie).

Zur wirksamen Analgosedierung kombiniert man meist ein Sedativum, wie ein Benzodiazepin, mit einem Analgetikum, wie einem Opioid. Im zugrunde liegenden Patientenkollektiv fanden sowohl kurzwirksame Benzodiazepine, wie Midazolam, als auch langwirksame Benzodiazepine, wie Diazepam oder Dikaliumchlorazepat Verwendung. Je nach Einschätzung des Anästhesisten wurde präoperativ Midazolam (Dormicum®), Diazepam (Valium®) oder Dikaliumchlorazepat (Tranxilium®) verwendet. Die Benzodiazepine wurden häufig mit Analgetika kombiniert. Zur kurzfristigen Analgesie stehen in der Substanzklasse der Opioide sehr potente kurzwirksame  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten zur Verfügung, zu denen man auch das im Patientenkollektiv hauptsächlich verwendete Fentanyl zählt. Opiate wirken dosisabhängig atemdepressiv, weshalb die Überwachung der Oxygenierung des Patienten unerlässlich ist. Fentanyl wurde in einer sehr niedrigen und damit kurzwirksamen Dosierung von 0,025mg i.v. verwendet.

Im Sinne einer präemptiven Analgesie wurde zur längerfristigen und vor allem auch postoperativen Schmerzausschaltung Paracetamol in einer Dosierung von 1g als Infusion unmittelbar präoperativ verwendet (Henzler et al. 2002).

## **2.2 Ablauf der Studie**

### **2.2.1 Auswahl der Patienten**

Die Patientenrekrutierung erfolgte jeweils am Vortag der Operation. Ausgewählt wurden Patienten, die von einem der Prüfarzte am nächsten Tag operiert werden sollten. Dabei durfte es sich ausschließlich um eine ppV mit oder ohne gleichzeitige Cataractextraktion handeln, die in lokaler oder stand-by Narkose geplant waren. Außerdem mussten die Patienten eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, die im Folgenden ausführlich aufgeführt werden. Die Patienten wurden einen Tag vor der Operation über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem Präparat Hyaluronidase sowie über entsprechende Risiken und den Ablauf der Studie mündlich sowie in schriftlicher Form unterrichtet. Im Falle der Zustimmung des Patienten wurden jeweils die Einwilligungserklärung wie auch die Patienteninformation sowohl vom Patienten als auch vom beteiligten Prüfarzt unterzeichnet. Die vorgenommenen Untersuchungen wurden durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München überprüft und stehen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (Rickham, World Medical Association, 1964).

#### **2.2.1.1 Einschlusskriterien**

Für die Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- Die Studienteilnehmer mussten über 18 Jahre alt sein
- Es musste sich um eine elektive kombinierte Cataract-Operation mit pars plana Vitrektomie oder um elektive alleinige pars plana Vitrektomie handeln
- Es durfte zum Operationszeitpunkt keine begleitende aktive oder bisher unbehandelte okuläre Erkrankung bestehen

- Der Patient musste nach Aufklärung über Inhalt und Ziel der Studie, sowie Risiken und Procedere, sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich hinterlegen

### **2.2.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien galten:

- Bekannte Intoleranz gegenüber Hyaluronidase, Rinderprotein oder Gelatinehaltigen Präparaten
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Begleitende Behandlung oder Prozeduren, die die Durchführung der Studie stören oder zu Wechselwirkungen mit der Studienmedikation führen würde
- Notwendigkeit der Cataract-Operation bzw. pars plana Vitrektomie aufgrund eines Traumas
- Unzureichende Zuverlässigkeit des Patienten oder potentielle fehlende Mitarbeit in der intra- bzw. postoperativen Phase der Studie
- Anzeichen einer klinisch relevanten Krankheit oder psychischen Störung bis 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie, die die Studie verfälschen könnte oder die Sicherheit des Patienten gefährden könnte
- Angabe von Unverträglichkeiten gegenüber Lokalanästhetika in der Vergangenheit
- Angabe von Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch
- Muskuläre Erkrankungen oder Störungen des peripheren Nervensystems
- Andere Gegebenheiten, die nach Ansicht des Untersuchers den geregelten Ablauf der Studie stören könnten

### **2.2.2 Vorbereitung des Patienten für die Operation**

Am Operationstag wurden vor Beginn der Operation Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Die Liste der vom Hausarzt verordneten Medikamente sowie die Patienten-Anamnese wurden in das Studienformular übertragen. Bei Bedarf wurde am Morgen des Operationstages ein Sedativum verabreicht.

Präoperativ wurde das zu operierende Auge durch oberflächliche Anästhesie mit Oxybuprocain Augentropfen betäubt. Nach Anlage der Retrobulbäranästhesie wurde die umgebende Haut großflächig mit Polyvidon-Jod desinfiziert. Die Vitalparameter des Patienten wurden perioperativ über einen Monitor überwacht, der kontinuierlich EKG und Pulsoxymetriewerte anzeigte. Die Blutdruckwerte des Patienten wurden zu festgelegten Zeitpunkten im Studienformular vermerkt.

### **2.2.3 Untersuchungsparameter**

Nach Anlage der Retrobulbäranästhesie wurden die folgende Untersuchungsparameter zu definierten Zeitpunkten untersucht: 5 und 10 Minuten nach Injektion sowie während und nach der Operation wurden vom Untersucher Analgesie, Akinesie des Bulbus und Ptosis des Lids beurteilt. Zu jedem Prüfzeitpunkt konnte eine Punktzahl von null bis elf erreicht werden. Bei voller Bulbusmotilität in alle vier Bewegungsrichtungen konnten acht Punkte erreicht werden, bestand keinerlei Ptosis wurden zwei Punkte vergeben, inkomplette Anästhesie ergab einen Punkt. Außerdem wurden die Kreislaufparameter sowie die mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) quantifizierten Angaben bezüglich subjektiver Schmerzwahrnehmung zu den entsprechenden Zeitpunkten notiert. Der genaue Ablauf der Untersuchungen wird aus Tabelle 3 ersichtlich.

Untersuchungsparameter	Check-Points					
	Check 1 vor Injektion	Check 2 5 Min. nach Injektion	Check 3 10 Min. nach Injektion	Check 4 während OP	Check 5 Ende OP	Check 6 3 h nach Ende OP
Einwilligung	●					
Anamnese- erhebung	●					
Herzfrequenz, Blutdruck	●	●	●	●	●	●
Ein-/Ausschluß	●					
<b>obj. Analgesie</b>		●	●	●	●	
<b>Akinesie</b>		●	●	●	●	
<b>Ptosie</b>		●	●	●	●	
subj. Analgesie VAS					●	●
Suppl. Block (optional)			+	+	+	
Beurteilung der Effektivität						●
Beurteilung der Verträglichkeit						●

Tabelle 3: zeitlicher Ablauf der Studie

### 2.2.3.1 Kreislaufparameter

Zu den oben genannten Prüfzeitpunkten (Tab. 3) wurden die in regelmäßigen Abständen gemessenen Parameter, wie Herzfrequenz und Blutdruck im Prüfprotokoll vermerkt. Ein Anästhesist traf jeweils die Entscheidung zur medikamentösen Intervention bei veränderten Blutdruck- oder Herzfrequenzwerten. Hierbei wurden Medikament, Dosis und Uhrzeit der intravenösen Applikation im Prüfprotokoll vermerkt.



### 2.2.3.2 Objektive Analgesie

Der Operateur testete 5 und 10 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation die konjunktivale Schmerzempfindlichkeit durch Fassen der temporalen Konjunktiva mit einer sterilen Pinzette. Die Bewertung erfolgte entsprechend Tabelle 4.

Objektive Beurteilung der Anästhesie	
0 = komplette Anästhesie	1 = inkomplette Anästhesie

Tabelle 4: Beurteilung der Anästhesie

### 2.2.3.3 Akinesie des Bulbus

Mit Hilfe eines modifizierten Kestenbaum-Limbustest (Kestenbaum 1961) wurde 5 und 10 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation die Bulbusmotilität bestimmt. Der Patient wurde entsprechend Abbildung 3 aufgefordert in die vier Hauptbewegungsrichtungen zu blicken (oben, unten, rechts, links). Das Ausmaß der Motilität wurde entsprechend der Einteilung in Tabelle 5 bewertet. Aus der Addition der Einzelwerte ergab sich ein Summenscore, der zwischen 0 und 8 betragen konnte.

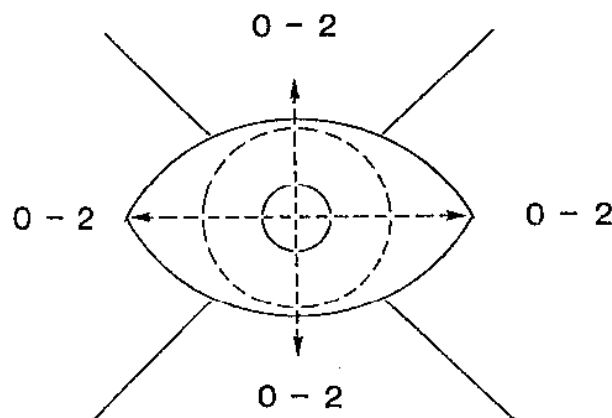


Abbildung 3: modifizierter Kestenbaum-Limbustest

<b>Beurteilung der Akinesie</b>
0 = Akinesie
1 = partielle Beweglichkeit
2 = volle Beweglichkeit

Tabelle 5: Beurteilung der Akinesie

#### **2.2.3.4 Ptosis des Lids**

Die Ptosis wurde 5 und 10 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation beurteilt. Die Bewertung erfolgte entsprechend Tabelle 6.

<b>Beurteilung der Ptosis</b>
0 = komplette Ptosis
1 = Oberlid hebt sich bis zur Korneamitte
2 = keine Ptosis

Tabelle 6: Beurteilung der Ptosis

### **2.2.3.5 Subjektive Analgesie**

Die subjektive Schmerzempfindung wurde nach Ende der Operation und 3 Stunden nach der Operation unter Verwendung der Visuellen Analogskala (VAS) bestimmt. Anhand eines stufenlos frei verschieblichen unbeschrifteten Balkens an der VAS-Schablone konnte der Patient seine Schmerzen in ihrer Intensität beschreiben. Dem Patienten wurde zuvor erklärt, dass das eine Ende der Schablone keinen Schmerz und das andere Ende maximal vorstellbare Schmerzen bedeuten. Auf der Rückseite der Schablone wurde ein Skalenwert abgelesen, der von 0 für keinen Schmerz bis 100 für maximal vorstellbaren Schmerz reichte. Die VAS wurde erstmals Anfang dieses Jahrhunderts angewendet. Eine wachsende Aufmerksamkeit und eine weite Verbreitung erfuhr sie durch die Abhandlungen von Aitken Ende der sechziger Jahre (McCormack et al. 1988). Heute ist die VAS ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität.

### **2.2.3.6 Nachinjektion**

War nach Meinung des Operateurs die Akinesie oder Analgesie des Auges 10 Minuten nach Anlage der Retrobulbäranästhesie, vor Beginn der Operation oder am Ende der Operation unzureichend, wurde Lokalanästhetikum nachinjiziert. Hierbei wurde als standardisierte Dosis 4 ml Mepivacain + 75 I.E. Hyaluronidase verwendet.

### **2.2.3.7 Wirksamkeit und Verträglichkeit**

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit wurden am Ende der Operation und 3 Stunden danach sowohl vom Untersucher als auch vom Patienten beurteilt.

<b>Wirksamkeit</b>
0 = Große Verschlechterung
1 = Geringe Verschlechterung
2 = Keine Veränderung
3 = Geringe Verbesserung
4 = Große Verbesserung

Tabelle 7: Einteilung der Wirksamkeit

<b>Verträglichkeit</b>
0 = Ernste Beeinträchtigung des Wohlbefindens
1 = Mittelmäßige Beeinträchtigung des Wohlbefindens
2 = Geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens
3 = Keine Veränderung des Wohlbefindens
4 = Verbesserung des Wohlbefindens

Tabelle 8: Einteilung der Verträglichkeit

### **2.2.3.8 Dokumentation unerwünschter Ereignisse**

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde gemäß den Leitlinien der ICH für Good Clinical Practice 5 und 10 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang, während, am Ende und 3 Stunden nach der Operation dokumentiert.

## 2.2.4 Prüfprotokoll

Alle gesammelten Daten wurden pro Patient in ein für diese Studie standardisiertes Prüfprotokoll eingegeben. Nach jedem Monitoring wurden die Originaldokumente zur elektronischen Datenverarbeitung dem Monitor ausgehändigt, die Durchschläge verblieben im Prüfzentrum und wurden archiviert.

## 2.2.5 Datenauswertung und statistische Methoden

Die Daten aus den Prüfprotokollen wurden von zwei Personen in jeweils eine von zwei identischen Datenbanken eingegeben. Bei der Dateneingabe auftretende Fragen wurden umgehend dokumentiert. Nach dem Vergleich beider Datenbanken wurden aufgetretene Unterschiede im Sinne der Prüfprotokolle in beiden Datenbanken korrigiert. Ungeklärte Fragen wurden an den leitenden Untersucher weitergeleitet. Die beiden Datenbanken wurden dann nochmals entsprechend korrigiert. Daraufhin erfolgte eine Durchsicht der verblindeten Daten, wobei diese auf ihre Plausibilität überprüft wurden.

Als primäre Zielgröße wurde der Anteil an Patienten mit inkompletter Analgesie zum Check 3, also 10 Minuten nach Injektion der Lokalanästhetika mit bzw. ohne Hyaluronidasezusatz festgelegt. Der Vergleich von Verum und Placebo wurde unter Anwendung eines exakten Fisher-Tests für unverbundene Stichproben und geringe Fallzahlen durchgeführt. Das Verhältnis von inkompletter zu kompletter Analgesie in der Hylase-Gruppe 10 Minuten nach Injektion wurde als  $\Phi_{\text{Hylase}}$  und dieses Verhältnis in der Placebo-Gruppe entsprechend als  $\Phi_{\text{Placebo}}$  definiert.

Die Nullhypothese  $H_0$  lautet somit:  $\Phi_{\text{Hylase}} = \Phi_{\text{Placebo}}$

Die Alternativhypothese  $H_1$ :  $\Phi_{\text{Hylase}} \neq \Phi_{\text{Placebo}}$

Das Signifikanzniveau zur Testung der Analgesie bei Check 3 beträgt  $\alpha < 0,05$ . Die übrigen Parameter wurden rein explorativ mit deskriptiven und induktiven statistischen Methoden ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SAS<sup>®</sup> System Version 8.e.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Parameter

#### 3.1.1 Patientengut

Es wurden 82 Patienten in die Studie aufgenommen. Ein Patient wurde aufgrund eines medikamentös nicht regulierbarem Hypertonus von der Studie präoperativ ausgeschlossen. Bei einem Patienten musste die Operation wegen mangelnder Compliance abgebrochen werden. Die bis dahin gesammelten Daten konnten jedoch in die Auswertung mit einbezogen werden, da bis dahin das Studienprotokoll erfüllt war. 81 Patienten erfüllten das Studienprotokoll komplett.

Es wurden 36 rechte (44 %) und 46 linke Augen (56 %) operiert.

Die Verteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen zeigt Abbildung 4.

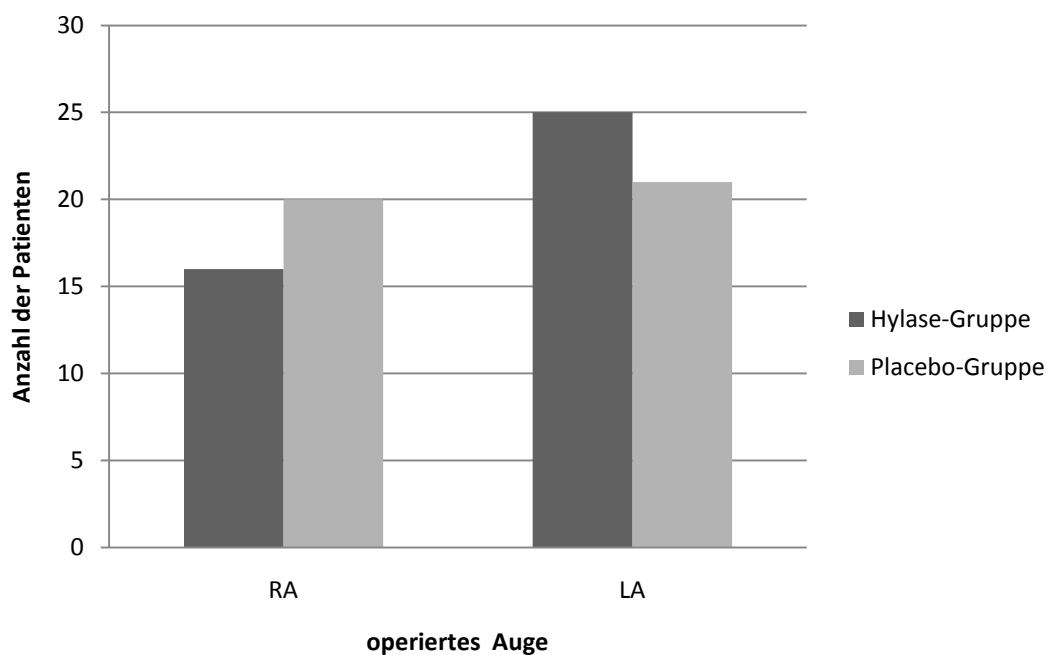


Abbildung 4: Operierte Augen (RA = rechtes Auge, LA = linkes Auge)

### 3.1.2 Demographische Daten

#### 3.1.2.1 Geschlecht

Insgesamt wurden 49 (60 %) Frauen und 33 (40 %) Männer operiert. Die Verteilung des Geschlechts beider Gruppen zeigt Abbildung 5.

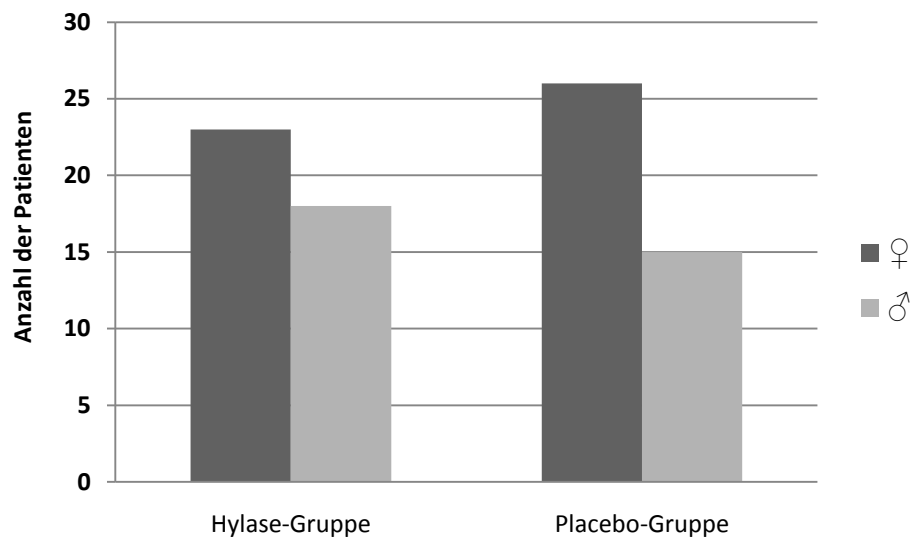
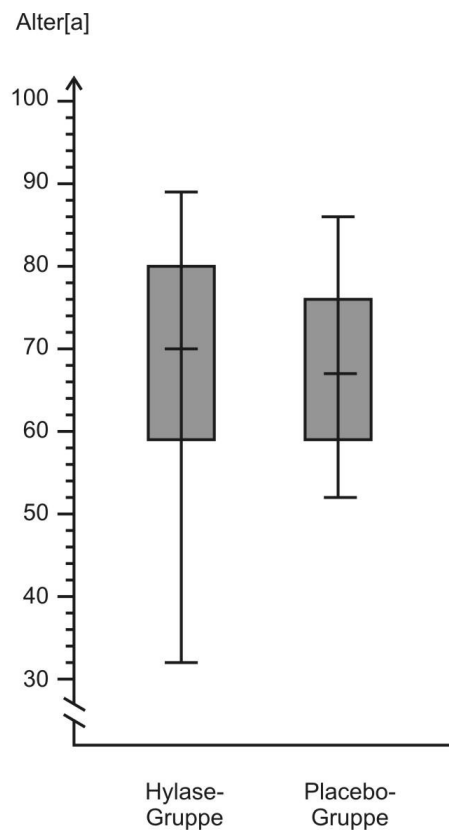


Abbildung 5: Geschlechterverteilung

#### 3.1.2.2 Alter

Das Alter des Patientenkollektivs reichte von 32 Jahren bis 89 Jahren. Der Median aller Patienten betrug 68,5 Jahre. Die Altersverteilung innerhalb der beiden Prüfgruppen zeigt Abbildung 6.

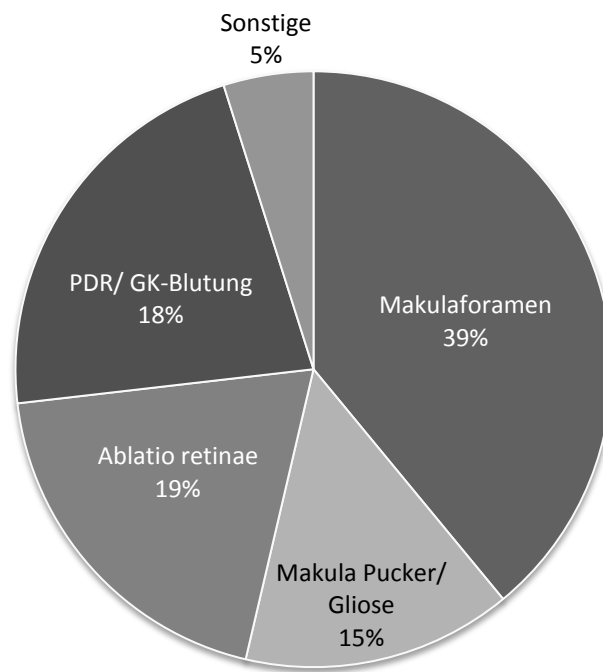




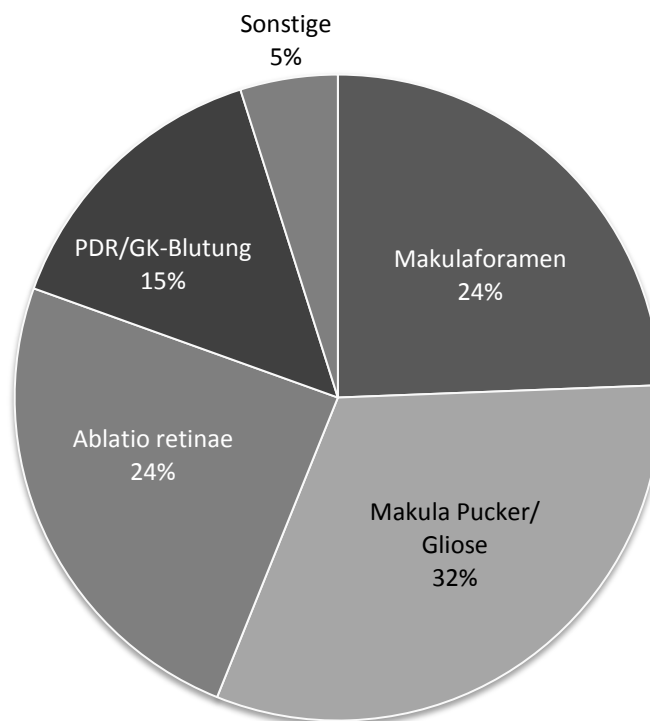
**Abbildung 6: Altersverteilung mit Median und Standardabweichungen**

### **3.1.2.3 Zugrundeliegende Augenerkrankung**

Die Operationsindikation zur ppV waren in 26 Fällen (32%) das Vorliegen eines Makulaforamens, in 19 Fällen (23%) ein Makula Pucker oder eine epiretinale Gliose, in 18 Fällen (22%) eine Ablatio retinae, in 15 Fällen (18%) eine proliferative diabetische Retinopathie mit oder ohne Glaskörperblutung und in 4 Fällen (5%) sonstige Augenerkrankungen wie eine proliferative Vitreoretinopathie (PVR) und eine in den Glaskörper dislozierte Intraokularlinse mit Linsenresten. Die Aufteilung der Augenerkrankungen auf beide Studiengruppen zeigen Abbildung 7 und 8.

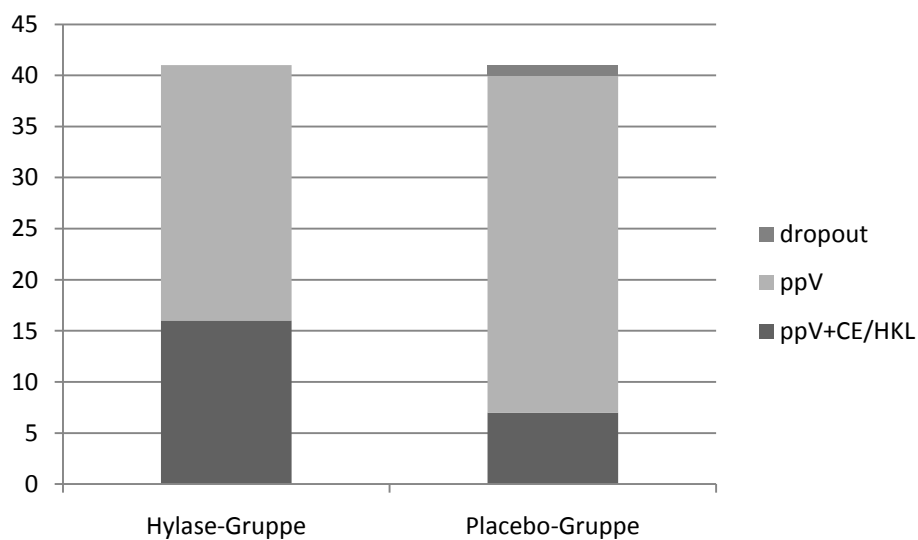


**Abbildung 7: zugrundeliegende Augenerkrankungen der Hylase-Gruppe**



**Abbildung 8: zugrundeliegende Augenerkrankungen der Placebo-Gruppe**

Von den 82 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde bei 81 Patienten eine Vitrektomie durchgeführt, davon erfolgten 22 Vitrektomien kombiniert mit einer Cataractextraktion und Hinterkammerlinsenimplantation. Bei einem Patienten konnte die Operation nicht durchgeführt werden. Die bis dahin gewonnenen Daten flossen jedoch in die Auswertung mit ein. Die Verteilung der OP-Arten auf Hylase- und Placebo-Gruppe zeigt Abbildung 9.



**Abbildung 9: Verteilung kombinierte/nicht kombinierte Operation**

### 3.1.2.4 OP-Zeiten

Je nachdem, ob eine alleinige ppV oder eine kombinierte Operation durchgeführt wurde unterschieden sich die OP-Zeiten. Im Mittel dauerte eine Operation 60 Minuten (Median), die kürzeste OP 30 Minuten, die längste OP 116 Minuten, die Standardabweichung betrug 14 Minuten.

Das Zeitintervall zwischen Injektion der Prüfmedikation und Beginn der Operation lag im Mittel bei 11 Minuten, die Standardabweichung betrug 4 Minuten. Frühestens begann die Operation 5 Minuten nach Injektion, spätestens nach 22 Minuten. Abbildung 10 zeigt die jeweiligen Zeiten der beiden Prüfgruppen.

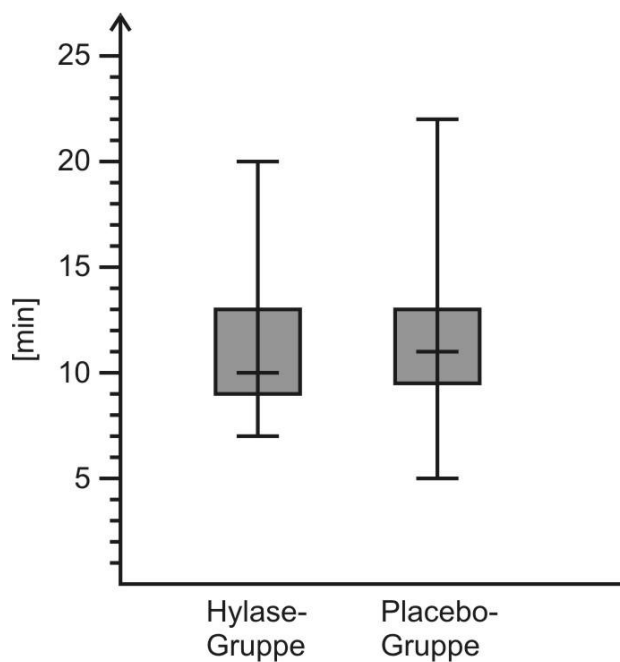


Abbildung 10: Zeitintervall zwischen Injektion der Prüfmedikation und Operationsbeginn

### 3.1.2.5 Kreislaufparameter

#### 3.1.2.5.1 Herzfrequenz

Die Mittelwerte der Herzfrequenzen beider Prüfgruppen lagen im Normbereich und unterschieden sich nicht. Tendenziell nahm die Herzfrequenz in beiden Gruppen mit dem Verlauf der OP ab und lag 3 Stunden nach der OP im Bereich des Ruhepulses.

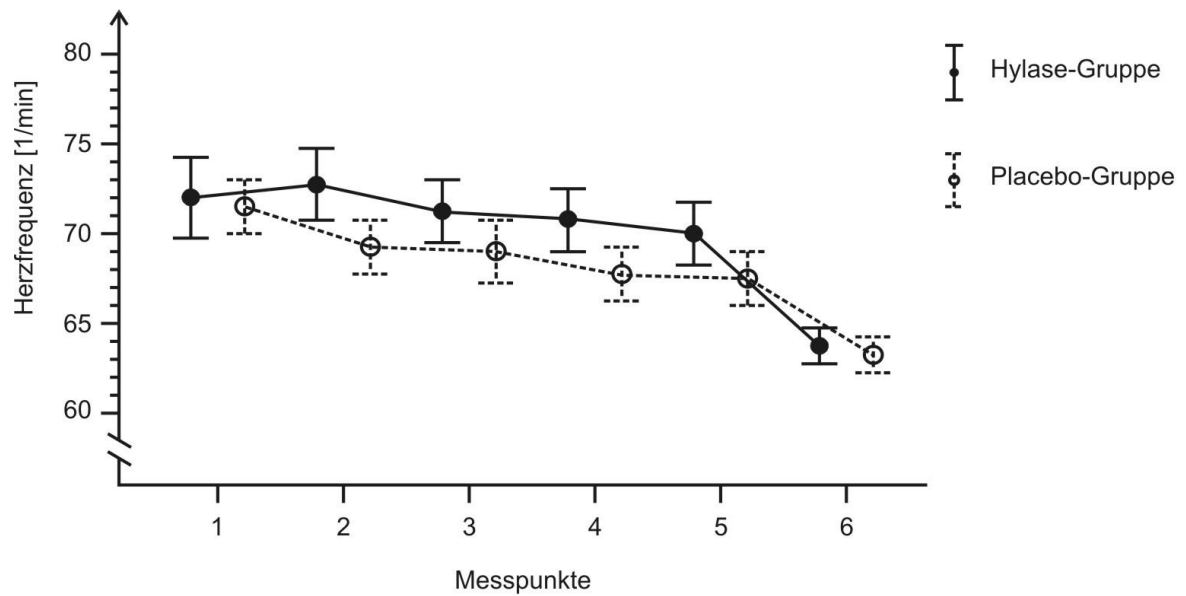


Abbildung 11: Herzfrequenz beider Prüfgruppen. Arithmetischer Mittelwert  
mit Standardabweichung des Mittelwerts (SEM)

### 3.1.2.5.2 Blutdruck

Die Blutdruckwerte beider Prüfgruppen lagen im Mittel bei 145/75 mmHg und waren damit prä-, wie auch intra- und post-operativ im Normbereich.

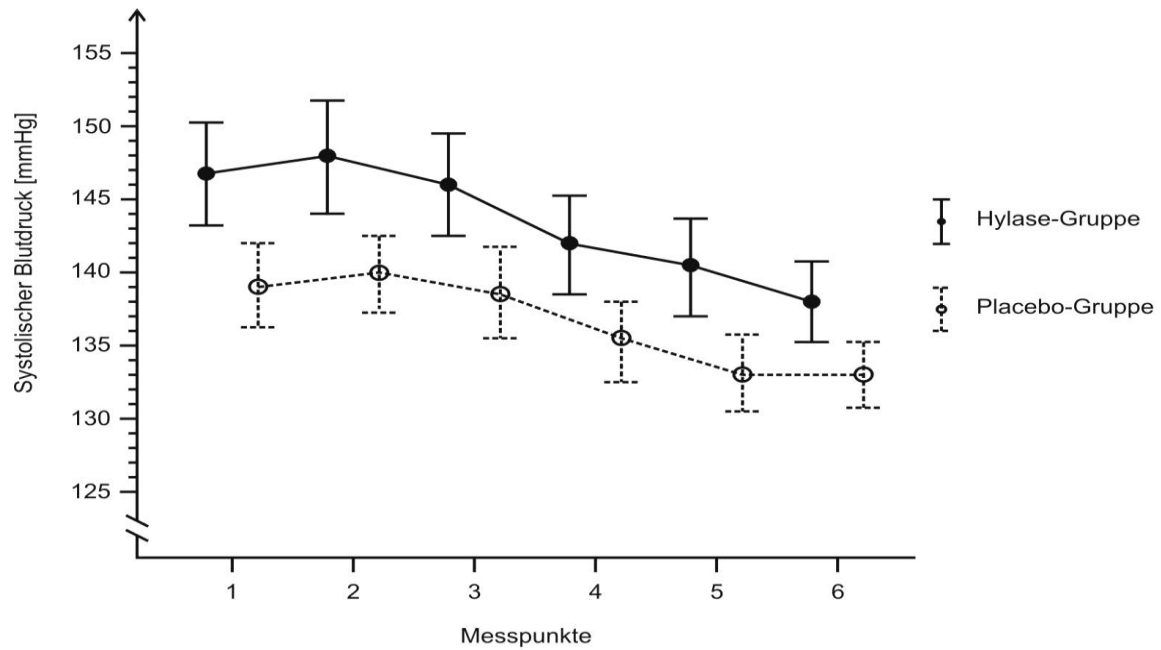


Abbildung 12: systolischer Blutdruck beider Prüfgruppen. Arithmetischer Mittelwert mit SEM

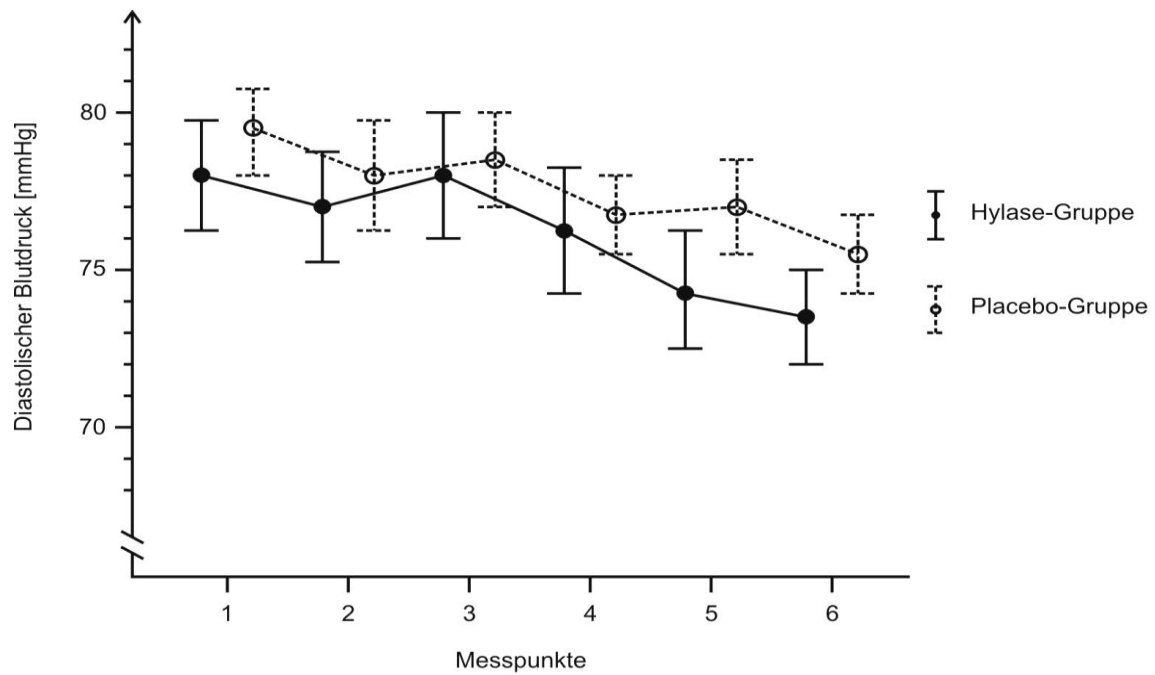


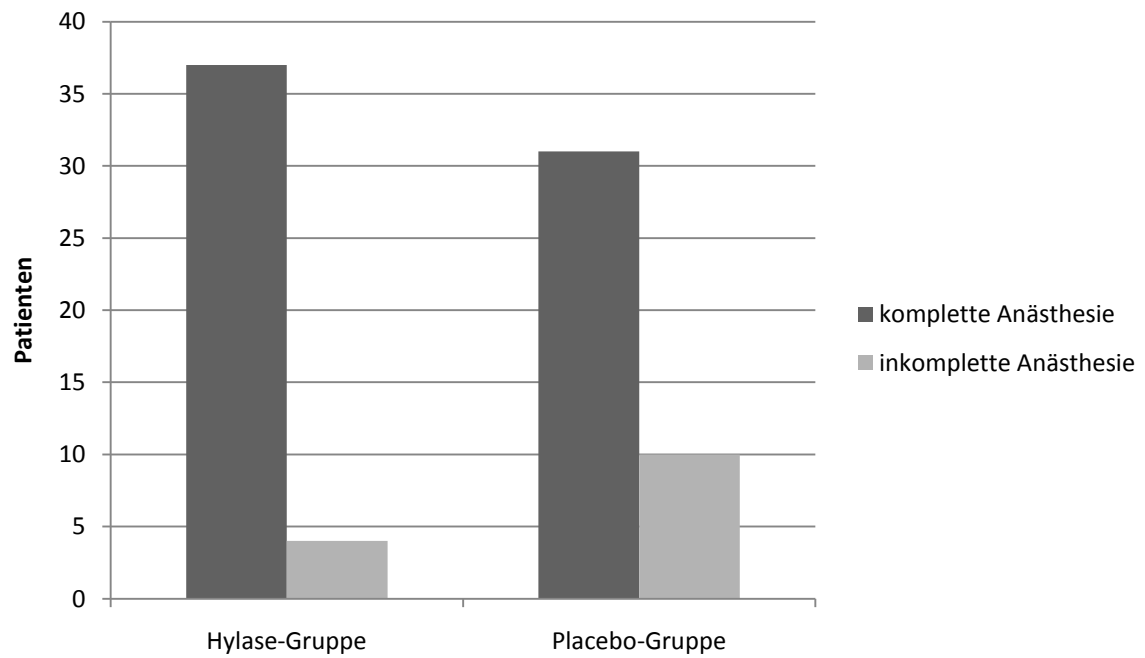
Abbildung 13: diastolischer Blutdruck beider Prüfgruppen. Arithmetischer Mittelwert mit SEM

## **3.2 Spezielle Parameter**

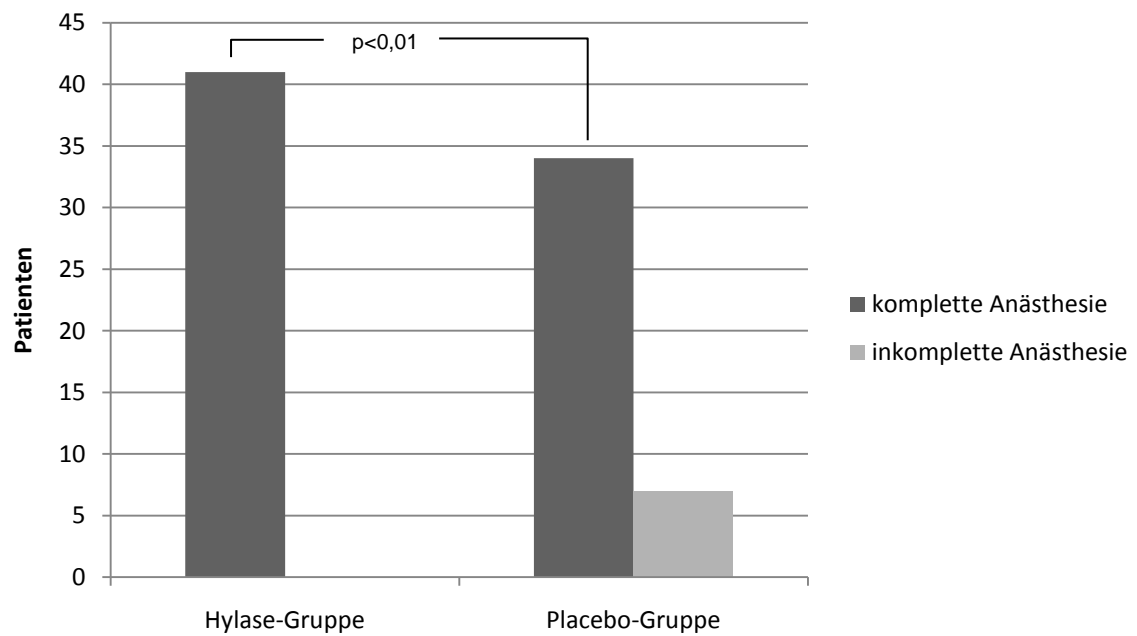
Im Folgenden werden die speziellen Parameter, wie Anästhesie, Bulbusmotilität, Notwendigkeit von Nachinjektionen, Ptosis des Augenlids, objektive und subjektive Schmerzempfindung des Patienten im Verlauf der Untersuchung, sowie die Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfmedikation dargestellt.

### **3.2.1 Anästhesie**

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen das Ausmaß der Bulbusanästhesie jeweils 5 Minuten und 10-15 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums mit bzw. ohne Hylase. Bereits nach 5 Minuten zeigte sich in der Gruppe mit Hyaluronidase eine bessere Anästhesie. Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zwischen beiden Prüfgruppen zeigte sich jedoch erst zum Check 3, 10-15 Minuten nach Injektion. Hier lag in der Hylasegruppe eine vollständige Anästhesie vor. Bei späteren Meßzeitpunkten zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied.



**Abbildung 14: Anästhesie 5 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums**



**Abbildung 15: Anästhesie 10-15 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums**



### 3.2.2 Nachinjektion

Abbildung 16 zeigt, dass Patienten der Hylase-Gruppe ausschließlich aufgrund inkompletter Akinesie Nachinjektionen erhielten. Nachinjektionen waren wegen Schmerzäußerungen der Patienten ausschließlich in der Placebo-Gruppe notwendig. 22% der Patienten der Hylase-Gruppe benötigten mindestens eine Nachinjektion des Lokalanästhetikums, in der Placebo-Gruppe war dies bei 37% der Patienten der Fall. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht zeigen.

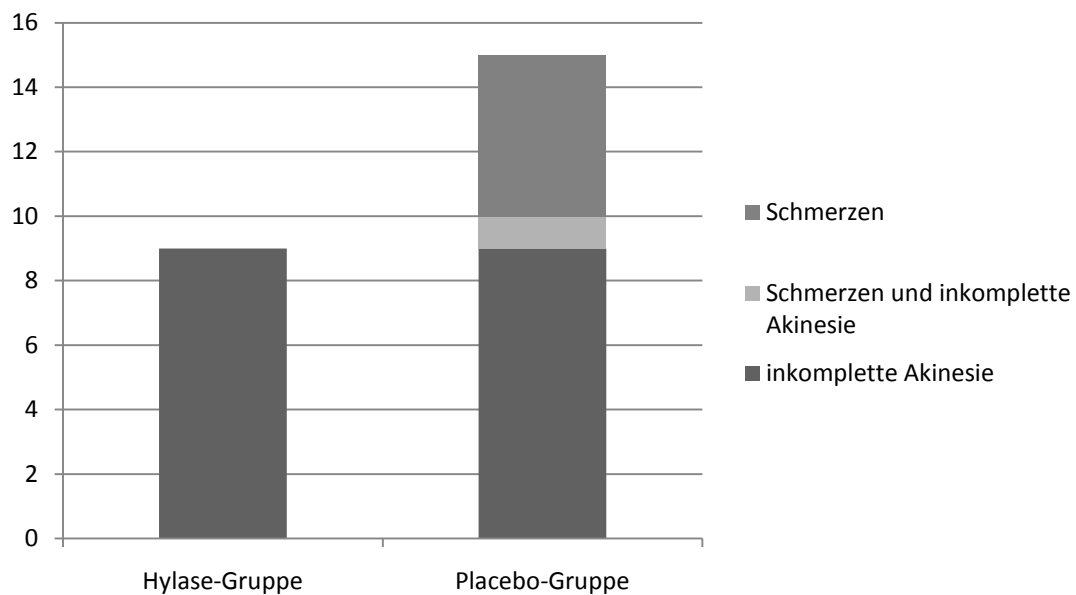
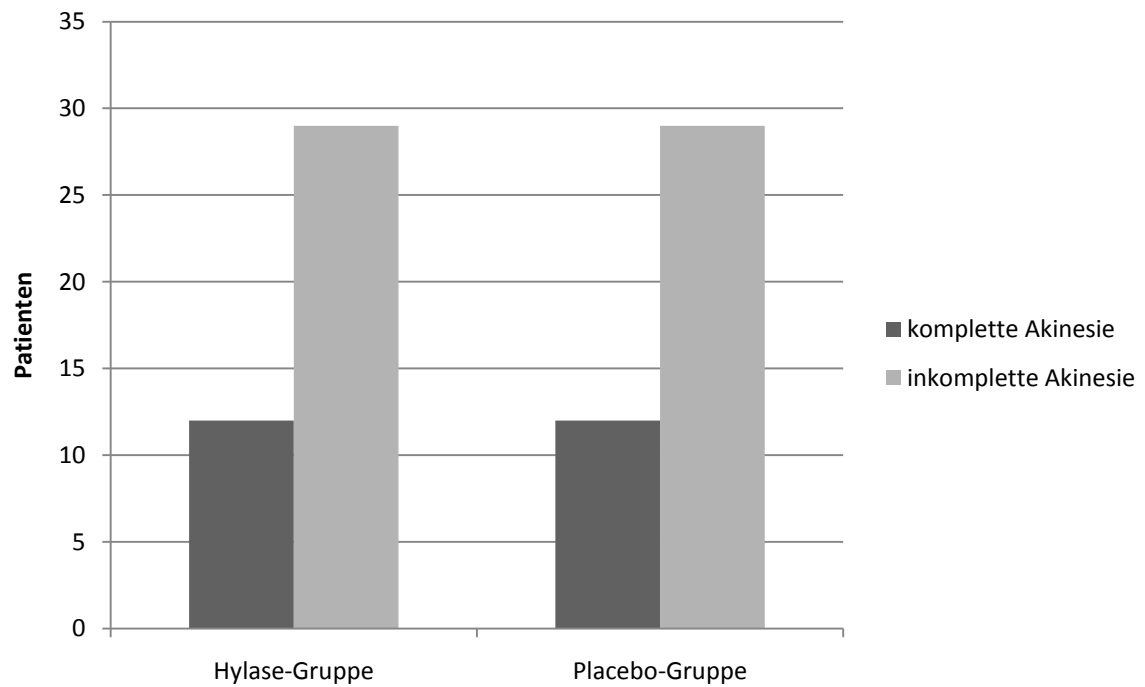


Abbildung 16: Nachinjektionen des Lokalanästhetikums

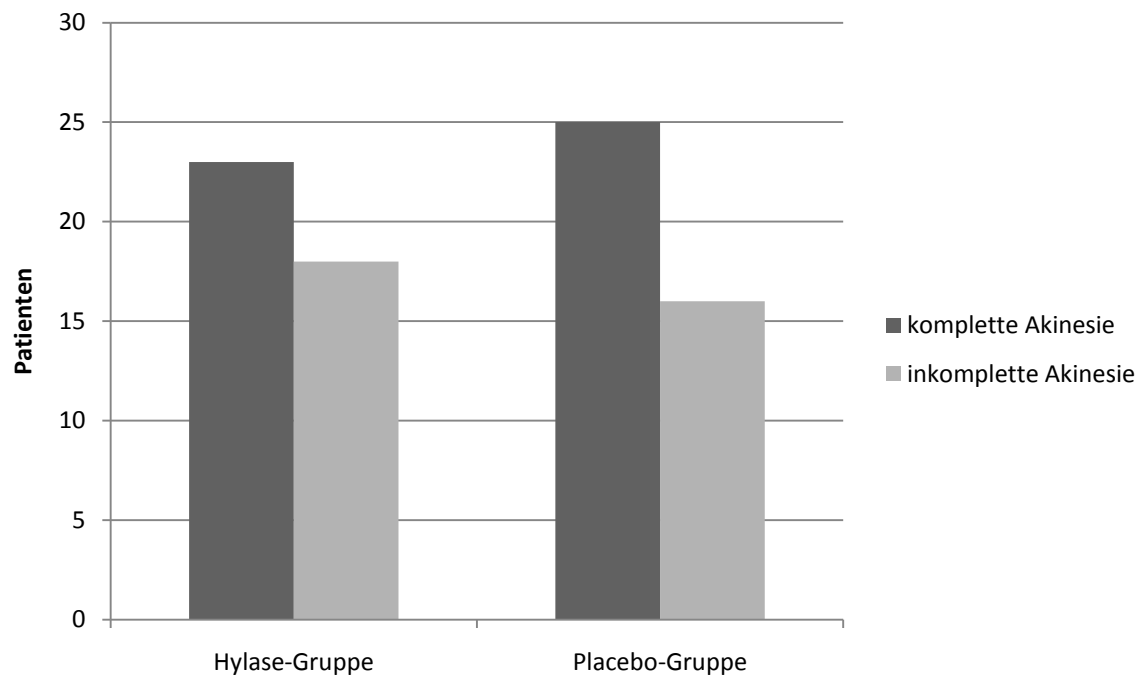
### 3.2.3 Bulbusmotilität

Fünf Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums mit bzw. ohne Hylase erfolgte die erste Kontrolle der Bulbusmotilität (Check 2). Wie in Abbildung 17 zu sehen ist, bestand zu diesem Zeitpunkt keinerlei Unterschied zwischen der Hylase-Gruppe und der Placebo-Gruppe.



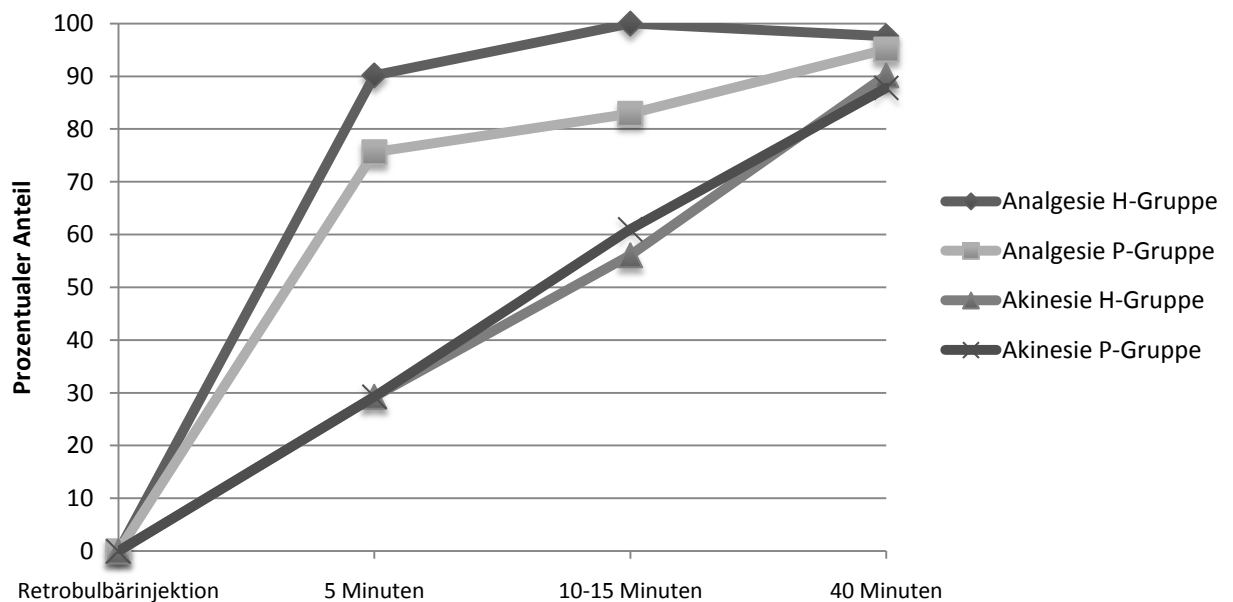
**Abbildung 17: Ausprägung der Akinesie 5 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums**

Betrachtet man die Daten 10-15 Minuten nach der Injektion, so zeigten 25 Patienten der Placebo-Gruppe volle Akinesie (61%). Im Vergleich dazu 23 Patienten der Hylase-Gruppe (56%), ohne statistisch signifikanten Unterschied.



**Abbildung 18: Ausprägung der Akinesie 10-15 Minuten nach Injektion**

Der graphisch im Folgenden dargestellte Vergleich der Analgesie und Akinesie im zeitlichen Verlauf je Prüfgruppe zeigt, dass es nach Retrobulbärinjektion des Lokalanästhetikums schnell zu einer Verringerung des Schmerzempfindens kommt. Die Ausbildung der vollen Akinesie entwickelt sich langsamer. Ein Unterschied zwischen Lokalanästhetikum mit Hylase und Lokalanästhetikum ohne Hylase lässt sich nur bezüglich der Schmerzempfindung erkennen.



**Abbildung 19: Vergleich der Motorik und Schmerzempfindung im Verlauf nach Retrobulbärinjektion**

### 3.2.4 Ptosis

Der Anteil an Patienten mit kompletter Ptosis war in der Hylase-Gruppe 5 Minuten nach der Injektion der Prüfmedikation höher, als in der Placebo-Gruppe. Außerdem zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein niedrigerer Anteil an Patienten ohne Anzeichen einer Ptosis in der Hylase-Gruppe. Dies war ohne signifikanten Unterschied. (Abb. 20)

Ein ähnliches Bild zeigte sich 10-15 Minuten nach Injektion. (Abb. 21)

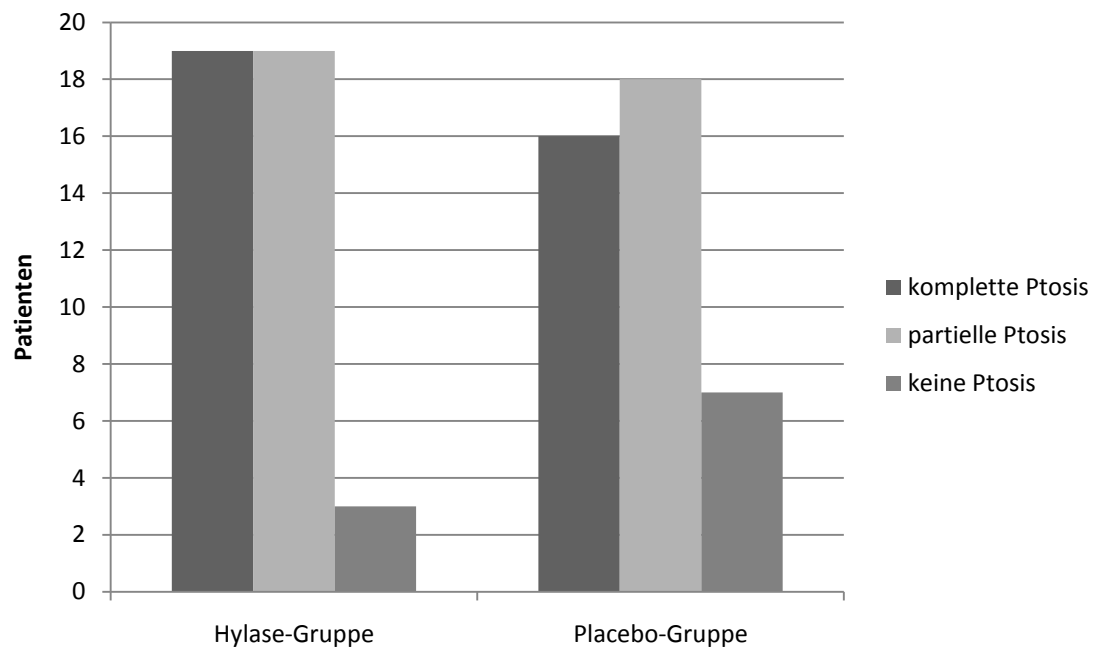
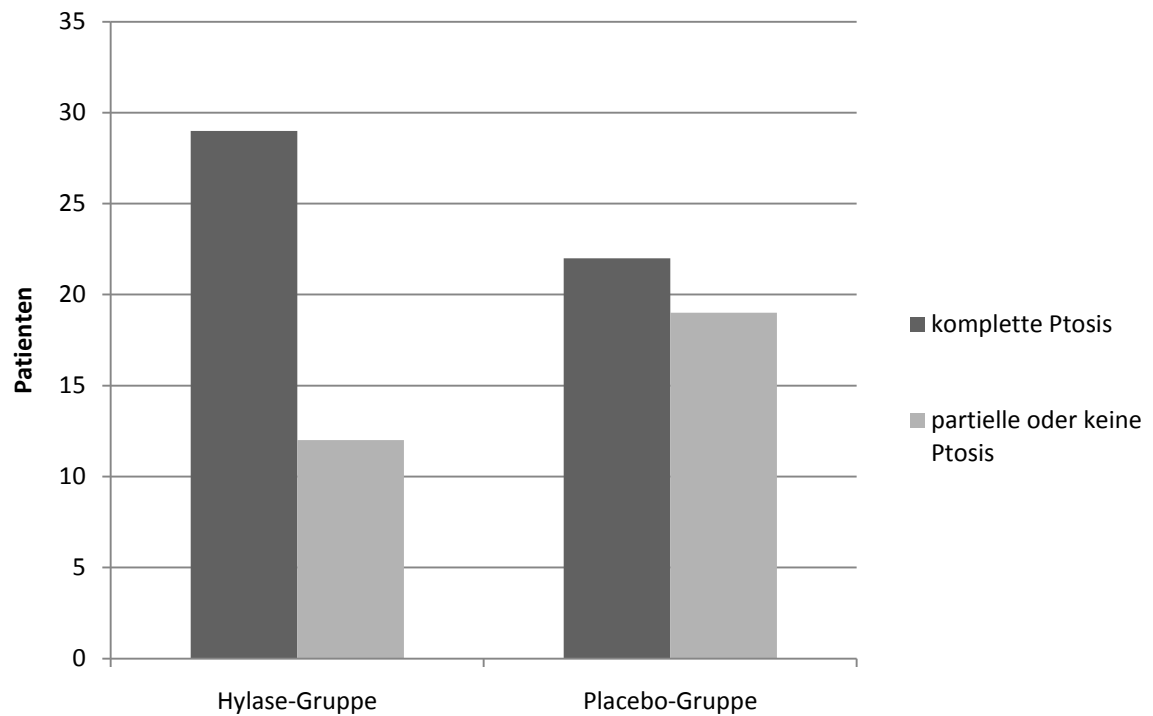
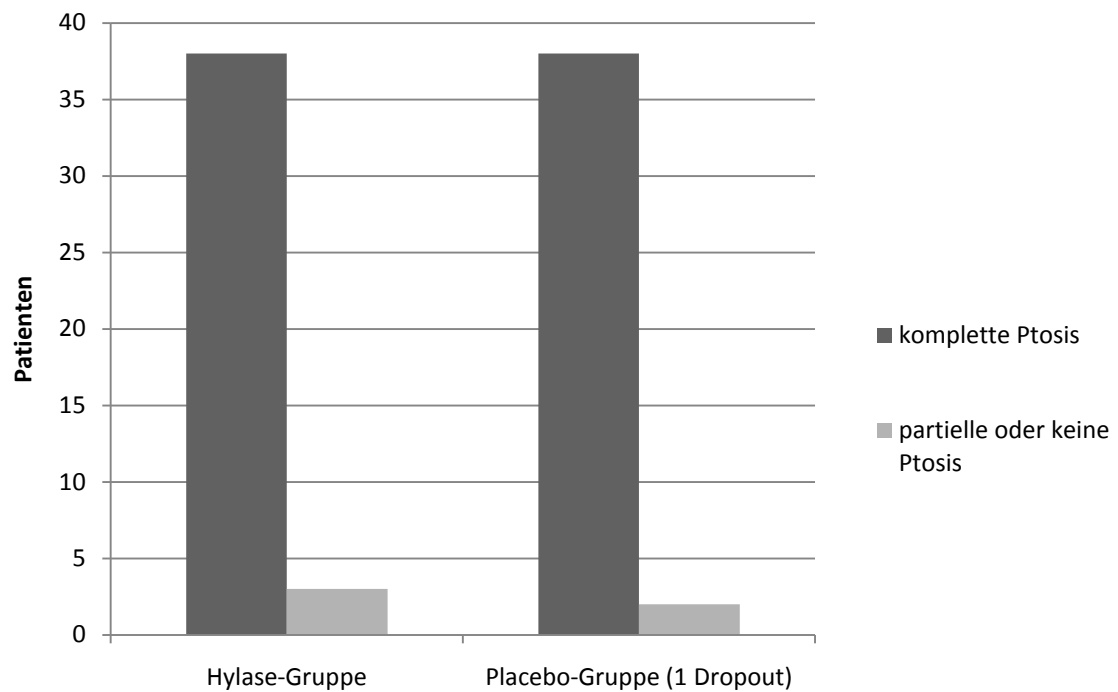


Abbildung 20: Ausprägung der Ptosis 5 Minuten nach Injektion



**Abbildung 21: Ausprägung der Ptosis 10-15 Minuten nach Injektion**

Am Ende der Operation lag in beiden Prüfgruppen bei annähernd gleicher Patientenzahl eine komplette Ptosis vor. (Abb. 22)



**Abbildung 22: Ausprägung der Ptosis am Ende der Operation**

### 3.2.5 Subjektive Analgesie

Die Beurteilung des subjektiven Schmerzempfindens seitens des Patienten direkt postoperativ, sowie drei Stunden postoperativ mittels der Visuellen Analogskala ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Prüfgruppen. Sowohl in der Hylase-Gruppe, als auch in der Placebo-Gruppe wurden nur geringfügige postoperative Schmerzen angegeben.

### 3.2.6 Bewertung der Wirksamkeit

Nach Beendigung der Operation sowie drei Stunden postoperativ erfolgte die subjektive Bewertung der Wirksamkeit der Lokalanästhesie durch den Operateur und den Patienten. Wie in folgender Abbildung 24 erkennbar ist, ließ sich nach Auflösen der Verblindung kein Unterschied zwischen Hylase und Placebo feststellen. Beiden wurde in den meisten Fällen eine gute Wirksamkeit bescheinigt. Die Bewertung durch den Operateur und den Patienten stimmte überein.

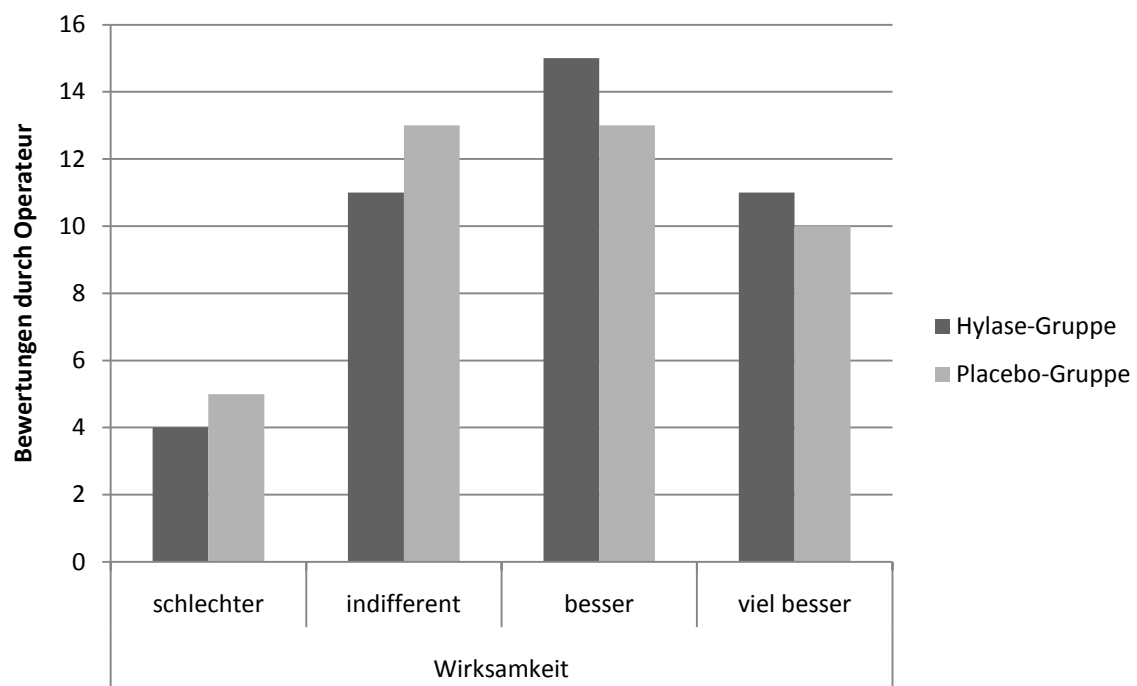


Abbildung 23: Bewertung der Wirksamkeit der Prüfmedikation

### **3.2.7 Verträglichkeit und Auftreten unerwünschter Ereignisse**

Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit des Lokalanästhetikums mit oder ohne Hylase. Bei beiden Studiengruppen wurde direkt postoperativ, wie auch drei Stunden später keinerlei Beeinträchtigung des Wohlbefindens angegeben.

Es traten keine unerwünschten Ereignisse ein.

## 4 Diskussion

Erstmalig eingesetzt vor über 50 Jahren von Atkinson hat sich das Enzym Hyaluronidase bis heute bei den meisten Ophthalmochirurgen als Bestandteil der Retro- oder Peribulbär-anästhesie etabliert (Atkinson 1949). Auch als Zusatz der Lokalanästhetika im Bereich der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie oder im Bereich der Orthopädie zur Behandlung von Gelenkleiden wird Hyaluronidase vielfach eingesetzt (Farr et al. 1997). In der Onkologie ist Hyaluronidase beispielsweise fester Bestandteil von Paravasate-Sets. Hier verhindert Hyaluronidase als Antidot im Falle einer Extravasation von Chemotherapeutika wie Vinca-Alkaloiden (Bertelli et al. 1994, Rauh et al. 2004, Goolsby und Lombardo 2006) oder von Kontrastmittel (Cochran et al. 2002) die Bildung von lokalen Gewebnekrosen. All diese Einsatzgebiete beruhen auf der Annahme des bereits 1929 von Duran-Reynals beschriebenen "spreading effects" (Duran-Reynals 1929). Hyaluronidase lockert die extrazelluläre Matrix auf, die hauptsächlich aus Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure-Komponenten besteht, verringert damit die interzelluläre Viskosität und verbessert so die Verbreitung injizierter Substanzen im Gewebe (Watson 1993). Außerdem erhöht Hyaluronidase die Membran- und Gefäßpermeabilität. Da Kollagen von Hyaluronidase nicht verändert wird, bleibt die strukturelle Integrität des Gewebes erhalten (Farr et al. 1997). Der bevorzugte Einsatz der Hyaluronidase in der ophthalmologischen Lokalanästhesie mag begründet sein durch dessen bessere Wirkungsentfaltung aufgrund der durch die knöcherne Orbita begrenzten räumlichen Gegebenheiten (Hessemer et al. 1991). Zusätzlich beeinflussen der pH-Wert der injizierten Lösung und Zusätze wie Adrenalin oder Bicarbonat die Wirkung der Hyaluronidase. Als Inhibitoren wirken eine Vielzahl von Wirkstoffen wie Antihistaminika, Salicylate u.a. (Siehe 2.1.8.1).

Trotz einer Reihe von Studien zur Wirksamkeit der Hyaluronidase als Adjuvans der Lokalanästhesie am Auge der letzten Jahrzehnte scheint der Effekt bis heute nicht



eindeutig belegt zu sein. In die Literaturobawertung dieser Arbeit wurden vorwiegend prospektive, doppelblinde, randomisierte Studien einbezogen, welche, wie auch die vorliegende Studie, mit Evidenzgrad I heutigen Anforderungen des klinischen Wirksamkeitsnachweises entsprechend den Leitlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) genügen.

Auf der einen Seite zeigen einige Studien durch den Zusatz von Hyaluronidase ein schnelleres Erreichen der Akinesie (Abelson et al. 1989, Costa et al. 1999, Dempsey et al. 1997, Kallio et al. 2000, Lange et al. 1989, Mantovani et al. 2001, Nicoll et al. 1986) oder eine vollständigere Analgesie des Bulbus (Costa et al. 1999, Kallio et al. 2000, Kersten et al. 2003, Lange et al. 1989) sowie eine geringere Anzahl benötigter Nachinjektionen (Costa et al. 1999, Kersten et al. 2003). Auf der anderen Seite können einige Studien die Wirksamkeit der Hyaluronidase nicht oder zumindest nicht signifikant belegen (Alwitry et al. 2002, Bowman et al. 1997, Brydon et al. 1995, Crawford und Kerr 1994, Mather et al. 1994, Prosser et al. 1996).

Durch die sehr variablen Versuchsanordnungen der genannten Studien sind jedoch deren Ergebnisse nur bedingt untereinander vergleichbar. So ist bei einigen Studien die Anzahl der Versuchsteilnehmer sehr gering (Abelson et al. 1989, Mather et al. 1994, Nathan et al. 1996). Die eingesetzten Lokalanästhetika, deren Zusammensetzung, sowie deren injizierte Volumina unterscheiden sich sehr stark. Einige Autoren verwenden lediglich kurzwirksame Lokalanästhetika wie Lidocain bzw. Lignocain (Courtiss et al. 1995, Thomson 1988, Alwitry et al. 2002, Aslam et al. 2006) oder Mepivacain (Mindel 1978). Andere Autoren injizieren hochpotente Lokalanästhetika wie Bupivacain (Lange et al. 1989, Mather et al. 1994, Sarvela et al. 1993) alleine. Bei den meisten Studien wird eine Kombination aus kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika verwendet, wie

Lidocain/Lignocain + Bupivacain (Abelson et al. 1989, Bowman et al. 1997, Brydon et al. 1995, Crawford und Kerr 1994, Dempsey et al. 1997, Kallio et al. 2000, Kersten et al. 2003, Morsman und Holden 1992, Nathan et al. 1996, Nicoll et al. 1986, Prosser et al. 1996, Van den Berg und Montoya-Pelaez 2001) oder Lidocain/Lignocain + Ropivacain (Mantovani et al. 2001).

Bei den meisten genannten Studien war die im Zusammenhang mit der Anästhesie durchgeführte Operation die Cataract-Extraktion, welche bei komplikationslosem Verlauf in der Regel etwa 15 bis 20 Minuten dauert. Einige Autoren bezogen neben den Cataract-Operationen auch Trabekulektomien (Bowman et al. 1997), oder auch Augenmuskelschirurgische Operationen (Kallio et al. 2000) in ihre Auswertung mit ein. Wenige Autoren machten über die durchgeführte Operationsart keine Angaben (Crawford und Kerr 1994, Dempsey et al. 1997) oder beschrieben lediglich, dass es sich um chirurgische Eingriffe am vorderen Augenabschnitt handelte (Nicoll et al. 1986).

Damit unterscheidet sich die vorliegende Studie entscheidend von allen bisher durchgeführten Studien zur Wirksamkeit der Hyaluronidase. Es werden ausschließlich pars plana Vitrektomien mit oder ohne Cataract-Extraktionen durchgeführt. Die kombinierten Operationen dauern mit einer mittleren OP-Zeit von 60 Minuten deutlich länger, als die in vielen Studien durchgeführten Operationen. Daher werden bei diesen Operationen höhere Anforderungen an die Lokalanästhesie gestellt. Um eine langandauernde Anästhesie zu erreichen wird dem schnell wirksamen Mepivacain 1% das langwirksame Bupivacain 0,5% zugesetzt.

Die oben genannten Studien unterscheiden sich außerdem in der Art der Injektionstechnik. Einige Autoren injizierten die Lokalanästhetika wie auch in der vorliegenden Studie ausschließlich retrobulbär (Thomson 1988, Nicoll et al. 1986, Lange et al. 1989), andere injizierten sowohl retro- als auch peribulbär (Sarvela et al. 1993, Kallio et al. 2000), oder

in Sub-Tenon-Technik (Alwitry et al. 2002, Aslam et al. 2006). In den meisten Studien wurde jedoch die peribulbäre Injektion bevorzugt, da das Risiko für Komplikationen dadurch vermindert wurde.

Ebenso variabel wie die Art und Zusammensetzung der verwendeten Lokalanästhetika stellt sich in der Literatur die Dosierung der Hyaluronidase dar. In dieser Studie wurde das Präparat Hylase (R) "Dessau" der Firma Riemser Arzneimittel AG mit einer Dosis von 75 I.E. injiziert. Die verwendeten Dosierungen der Hyaluronidase in den oben genannten Studien reichen von 30 I.E. (Kallio et al. 2000, Thomson 1988) bis 1500 I.E. (Dempsey et al. 1997, Bowman et al. 1997, Mantovani et al. 2001), am häufigsten gebräuchlich sind Dosierungen von 75 I.E. bis 150 I.E. (Lange et al. 1989, Kersten et al. 2003, Mantovani et al. 2001, Mather et al. 1994, Nathan et al. 1996, Nicoll et al. 1986). Diese Dosierung wird auch vom Hersteller der in dieser Studie verwendeten Hyaluronidase empfohlen (Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase (R) "Dessau" 2008).

Ein weiterer nicht unerheblich beeinflussender Faktor ist der Zusatz von Adrenalin zu den injizierten Lokalanästhetika. Einige Autoren gaben standardmäßig Adrenalin zur Injektionslösung dazu und untersuchten den Hyaluronidasezusatz gegen Placebo (Kersten et al. 2003, Bowman et al. 1997, Thomson 1988) oder verglichen die Wirkung von Adrenalin und Hyaluronidase getrennt voneinander und in Kombination gegen Placebo (Morsman und Holden 1992, Sarvela et al. 1993, Van den Berg und Montoya-Pelaez 2001). Durch den vasokonstriktorisches Effekt der Katecholamine zeigte sich eine längere Wirkdauer der Lokalanästhetika (Sarvela et al. 1993), ein schnelleres Ansprechen und seltenere Nachinjektionen (Van den Berg und Montoya-Pelaez 2001). Da sich bei der Mischung von Hyaluronidase und Adrenalin Kristalle bilden (Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase <sup>(R)</sup> "Dessau" 2008), muss auf den Zusatz von Adrenalin verzichtet werden. Mit einer "trüben Lösung" können keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielt

werden. Außerdem konnte Hessemer et al. 1991 nachweisen, dass die okuläre Perfusion bei Verwendung von Adrenalin als Zusatz zur Lokalanästhesie am Auge über eine Konstriktion der A. ophthalmica und der hinteren Ziliararterien um ca. 10% gesenkt wird (Hessemer et al. 1991). In einem derartigen Endstromgebiet verbietet sich daher die Anwendung von Adrenalin (Weindler et al. 2004).

Wie bereits zuvor erläutert, hat der pH-Wert der injizierten Lösung ebenfalls einen Einfluss auf die Wirkung des Lokalanästhetikums. Theoretisch ist die Wirkung im basischen Milieu etwas besser. Es wird daher von einigen Autoren empfohlen, die zu injizierenden Lokalanästhetika durch die Zugabe von Natriumbicarbonat zu alkalisieren, um deren Wirkung zu optimieren (Sharma et al. 2002) oder durch Alkalisierung die Wirkung der Hyaluronidase zu verbessern (Roberts et al. 1993, Zahl et al. 1991). Von Seiten des Herstellers (Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase<sup>(R)</sup> "Dessau" 2008) wird ein pH-Wert zwischen 4,0 und 7,5 empfohlen. Außerhalb dieses Bereichs wird das Enzym inaktiviert. In dieser Studie wurde auf eine Veränderung des pH-Werts durch Zusätze verzichtet.

Für die Literaturlauswertung gilt, dass durch die Vielfältigkeit der eingesetzten Lokalanästhetika, die unterschiedlichen Kombinationen der Präparate, die unterschiedlichen injizierten Volumina, die verschiedenen Zusätze wie Adrenalin oder Bicarbonat, sowie die Wahl des Injektionsverfahrens eine große Variabilität entsteht. Daher sind die Studien nur schwer miteinander vergleichbar.

Auch die Methodik mancher Studien lässt an den Ergebnissen zweifeln. So untersuchten Costa et al. die Wirkung der Hyaluronidase in Kombination mit einem Lokalanästhetikum bei 399 Patienten jeweils entweder retro- oder peribulbär gegen Placebo. Im Vergleich zum Placebo, welches nur Bupivacain enthielt, wurde als Verum jedoch Bupivacain, Hyaluronidase und Mepivacain injiziert (Costa et al. 1999). In einer weiteren Studie wurde

die Wirkung des Hyaluronidase- oder Epinephrin-Zusatzes bei 120 Patienten überprüft, indem peribulbär die jeweilige Mischung mit Bupivacain injiziert wurde. Zuvor erhielt jedoch jeder Studienpatient eine retrobulbäre Injektion von Bupivacain mit Hyaluronidase-Zusatz (Sarvela et al. 1993). Auch der Zeitpunkt der ersten Messung der Bulbusakinesie und -analgesie zeigt eine breite Variabilität zwischen den Studien von einer Minute (Dempsey et al. 1997) bis zu 25 Minuten post injectionem (Lange et al. 1989).

Die vorliegende Arbeit beschreibt als erste und bisher einzige prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Doppelblindstudie die Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluronidase (Hylase<sup>(R)</sup> "Dessau") 75 I.E. als Zusatz zu einer Mischung von 5 ml Bupivacain 0,5% und 2 ml Mepivacain 1% bei pars plana Vitrektomien (ppVs) oder mit Cataract-Operationen kombinierten ppVs. Es werden keinerlei Zusatzstoffe verabreicht, ausschließlich retrobulbär injiziert und nach fünf Minuten, zehn Minuten, während, kurz nach und drei Stunden nach der Operation Akinesie, Analgesie und Lidptosis beurteilt.

Wenige Monate vor Durchführung der vorliegenden Studie wurde unter nahezu identischen Bedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit des Zusatzes von Hyaluronidase zu retrobulbär verabreichten Lokalanästhetika bei Cataract-Operationen untersucht. Die Injektionen sowie die Operationen wurden von denselben Operateuren durchgeführt, es erfolgte der gleiche perioperative Untersuchungsablauf. Im Vergleich zur vorliegenden Studie wurde jedoch statt einer Mischung von 5 ml Bupivacain 0,5% und 2 ml Mepivacain 1% mit 75 I.E. Hyaluronidase bzw. Placebo lediglich 5 ml Mepivacain 1% mit 75 I.E. Hyaluronidase bzw. Placebo injiziert (Remy et al. 2008). Die durchschnittliche Operationszeit lag in dieser Studie bei ca. 15 Minuten. Die Operationen der vorliegenden Studie dauerten im Mittel 60 Minuten (Median). Die Erfordernisse an die Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Lokalanästhetika waren dementsprechend höher.

In der Parallelstudie zeigte sich eine signifikant bessere Akinesie und Lidptosis bereits fünf Minuten nach der Injektion des Lokalanästhetikums. Bis zum Ende der Operation lag bei mehr Patienten der Hylase-Gruppe eine vollständige Bulbusakinesie vor. In der Placebo-Gruppe erhielten fünf Patienten Nachinjektionen. In der Hylase-Gruppe war dies bei keinem Patienten notwendig. Auch die Dauer bis zum Erreichen vollständiger Anästhesie wurde durch den Zusatz von Hyaluronidase verkürzt. Ohne Zweifel zeigt sich bei dieser Versuchsanordnung ein deutlicher Vorteil der Hyaluronidase.

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der vorliegenden Studie diskutiert werden.

#### **4.1 Allgemeine Parameter**

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung über den Inhalt der Studie und erfolgtem schriftlichen Einverständnis können 82 Patienten in die Behandlungsphase der Studie aufgenommen werden. Lediglich bei einem Patienten muss die Operation wegen mangelnder Compliance abgebrochen werden. Da dieser Patient bereits die Injektion der Studienmedikation erhalten hatte und bereits erste Operationsschritte (Eröffnung der Bindehaut) erfolgt waren, können die bis dahin gewonnenen Daten in die Auswertung mit einbezogen werden. Alle anderen Studienteilnehmer erfüllen das Studienprotokoll komplett.

Die beiden Studiengruppen können bezüglich allgemeiner, demographischer Parameter als gleich angesehen werden. Es werden mehr Frauen (60%) als Männer (40%) operiert, die Verteilung innerhalb der Gruppen ist jedoch ebenso wie die Verteilung der Altersstruktur annähernd gleich. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation liegt bei 68,5 Jahren und ergibt sich aus den vorliegenden Erkrankungen, die typischerweise im höheren Lebensalter auftreten. Die Anamnese bezüglich der Begleiterkrankungen und der von den Patienten eingenommenen Medikamente zeigt eine homogene Verteilung. Die Aufteilung

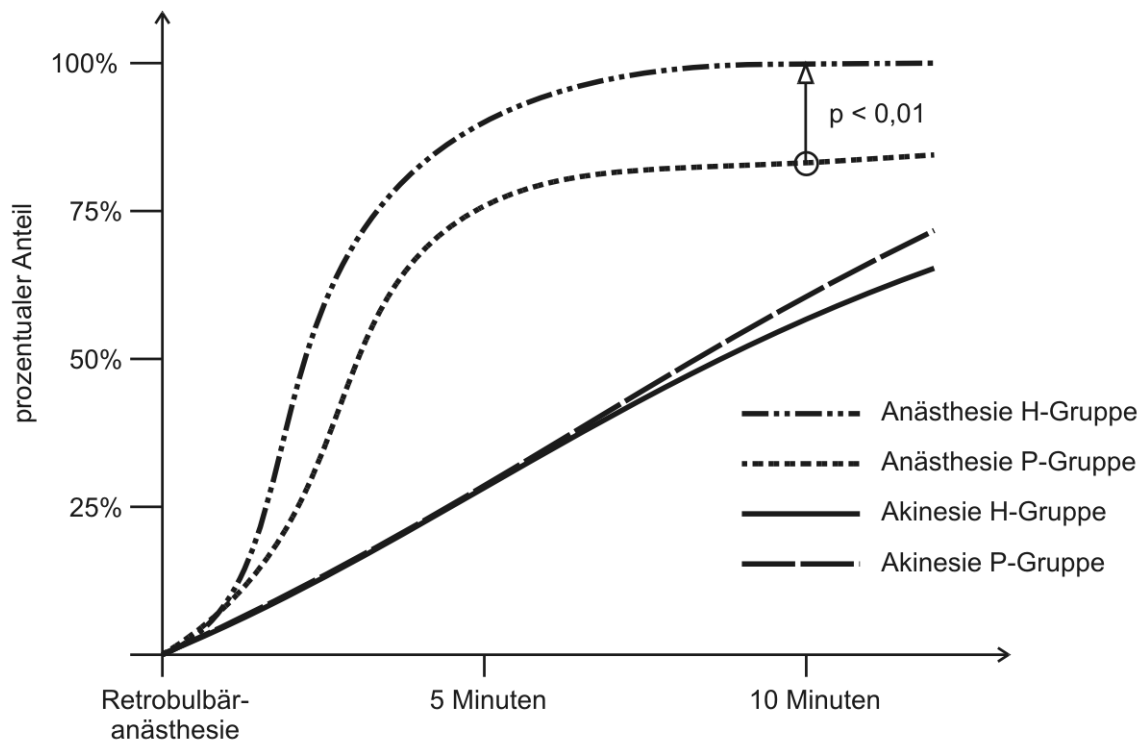
der Operationen auf rechte bzw. linke Augen, sowie die Verteilung der zugrundeliegenden Augenerkrankungen sind ebenfalls in beiden Prüfgruppen ohne Unterschied.

Die Kreislaufparameter zeigen in beiden Prüfgruppen einen Verlauf, der hinsichtlich des perioperativen Geschehens zu erwarten ist. Wenngleich die Veränderung der Kreislaufparameter im Verlauf nur sehr gering ist, lässt sich doch eine Tendenz zeigen. Herzfrequenz und Blutdruck liegen vor der Injektion der Retrobulbäranästhesie und vor Beginn der Operation im hochnormalen Bereich. Nachdem sich die Patienten durch das Operationssetting (liegende Position, routiniertes OP-Personal, abgedunkelter OP-Raum) entspannt haben und schmerzfrei sind, sinken die Kreislaufparameter ab. Am Ende der Operation und 3 Stunden später liegen die Werte im Normbereich. Die Kreislaufparameter der Patienten der Hylasegruppe und der Placebogruppe zeigen keine signifikanten Unterschiede.

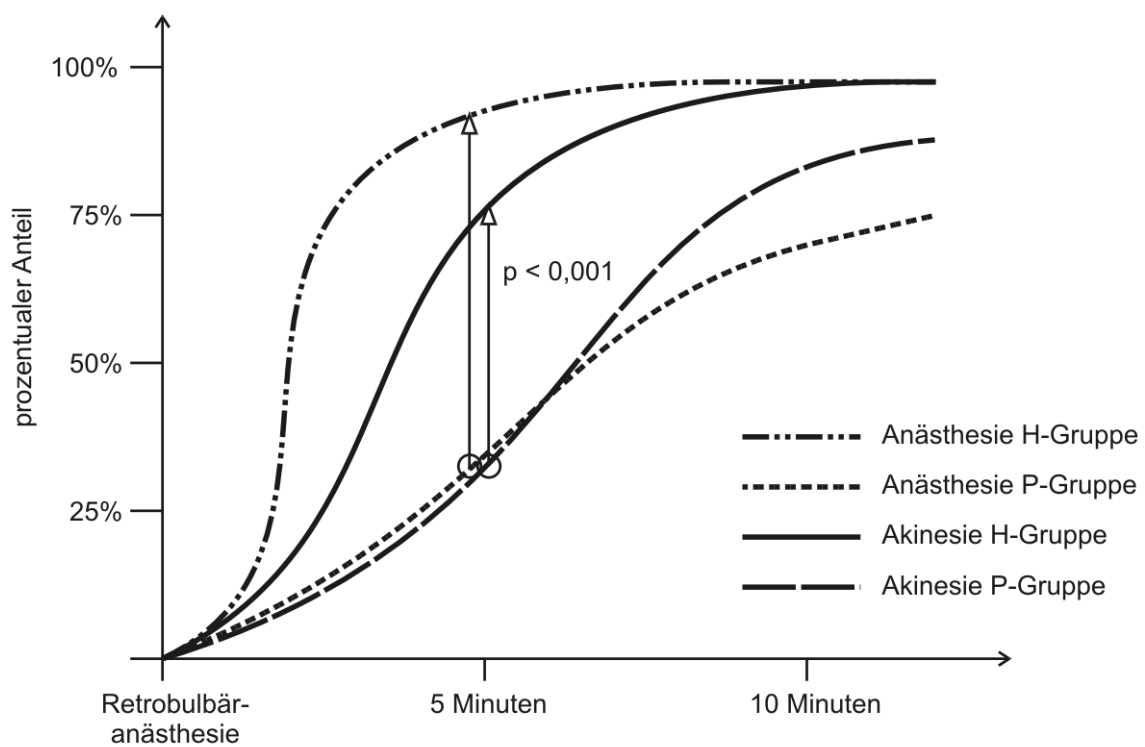
## **4.2 Spezielle Parameter**

Hinsichtlich der speziellen Parameter zeigen sich Differenzen zwischen der Hylase- und der Placebogruppe. Außerdem gibt es Unterschiede zur Parallelstudie (Remy et al. 2008).

Patienten der Hylasegruppe sind 5 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums häufiger komplett anästhesiert als Patienten der Placebogruppe. Statistisch signifikant ist dieser Effekt nach 10-15 Minuten. Ab diesem Zeitpunkt ist bei allen Patienten der Hylasegruppe die Anästhesie komplett (Placebogruppe 83%). In der Parallelstudie hatte sich bereits 5 Minuten nach der Injektion bezüglich der Anästhesie eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit gezeigt (Abb. 24 + 25).



**Abbildung 24:** Graphischer Verlauf der Analgesie und Akinesie beider Prüfgruppen der *ppV-Studie* (vorliegende Arbeit) in den ersten 10 Minuten



**Abbildung 25:** Graphischer Verlauf der Analgesie und Akinesie beider Prüfgruppen der *Cataract-Studie* (Remy et al. 2008) in den ersten 10 Minuten



Im Vergleich zur schnellen Ausbildung der Anästhesie erfolgt nur ein relativ langsamer Verlust der Bulbusmotilität. 5 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums besteht in beiden Gruppen lediglich bei 29% der Patienten eine vollständige Akinesie. Nach 10-15 Minuten zeigen 56% der Patienten der Hylasegruppe und 61% der Patienten der Placebogruppe eine vollständige Akinesie des Bulbus. Es zeigt sich kein Unterschied, ob dem Gemisch der Lokalanästhetika Hyaluronidase zugesetzt wird oder nicht. Zu keinem der genannten Zeitpunkte zeigt Hyaluronidase einen Effekt bezüglich der Akinesie des Bulbus.

Im Vergleich dazu lag bei der Parallelstudie 5 Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums mit Hyaluronidasezusatz bei 75% der Patienten eine volle Akinesie vor. Ohne Hyaluronidasezusatz bestand nur bei 32% der Patienten eine volle Akinesie. In der Parallelstudie zeigte sich auch bei der Akinesie ein statistisch signifikanter Unterschied durch den Zusatz von Hyaluronidase.

Wie die Abbildungen 24 und 25 zeigen, wird in der vorliegenden Studie nach Injektion des Lokalanästhetikums in beiden Prüfgruppen die Anästhesie schneller als die Akinesie erreicht. Dieser sogenannte Differentialblock (Larsen 2006) tritt bei der Parallelstudie nicht auf. Dieses Phänomen lässt sich durch die chemischen Eigenschaften der verwendeten Lokalanästhetika erklären. Die verwendeten Lokalanästhetika Mepivacain und Bupivacain unterscheiden sich deutlich voneinander (2.1.8.2). Die Eigenschaften der Lokalanästhetika werden hauptsächlich von deren pKa-Wert, deren Lipidlöslichkeit und deren Proteinbindungskapazität bestimmt (Covino 1986, Wildsmith 1986, Ripart et al. 2000, Heavner 2007, Larsen 2006). Ein Lokalanästhetikum wie Mepivacain mit einem vergleichsweise niedrigen pKa-Wert von 7,6 besitzt nach Injektion in pH-neutrales Gewebe (pH 7,4) einen im Vergleich mit anderen Lokalanästhetika relativ hohen Anteil nicht-ionisierter Basen (ca. 35%). Daher kann es schneller in das Nervenfasergewebe

eindringen. Die Wirkstärke ist jedoch aufgrund des dementsprechend niedrigen Anteils an aktivem, blockierenden Kation (ca. 65%) gering. Bei einem Lokalanästhetikum wie Bupivacain mit einem höheren pKa-Wert von 8,1 ist dagegen im pH-neutralen Gewebe der Anteil nicht-ionisierter Basen niedriger (ca. 15%), der Anteil blockierender Kationen höher (ca. 85%) (Covino 1986). Das bedeutet ein langsames Eindringen ins Nervenfasergewebe, aber eine höhere Wirkstärke. Als weiterer Faktor bestimmt die Lipidlöslichkeit die Anschlagzeit und Potenz eines Lokalanästhetikums. Die deutlich höhere Lipidlöslichkeit des Bupivacain im Vergleich zu Mepivacain führt zu einem langsameren Wirkungseintritt und zu einer Erhöhung der Wirkstärke. Die hohe Proteinbindungskapazität des Bupivacain bedingt die lange Wirkdauer.

Die genauen Vorgänge bei der Ausbildung eines Differentialblocks sind bis heute nicht vollständig geklärt (Heavner 2007). Bupivacain und Ropivacain gelten allgemein als Lokalanästhetika, welche eher als andere Lokalanästhetika in der Lage sind, je nach Dosis eine adäquate Schmerzstillung bei noch vorhandener motorischer Funktion herbeizuführen. Dies ist vor allem in der Schmerztherapie mit periduralen Kathetern oder in der geburtshilflichen Anästhesie von Vorteil. Hierbei ist es entscheidend, dass die werdende Mutter trotz Anästhesie und damit verringerter Schmerzempfindung in der Lage ist und auch bis zum Ende der Geburt in der Lage bleibt, durch aktive Mitarbeit (Presswehen) den Geburtsvorgang voranzutreiben. Hier wird unterstützend meist noch das Opioid Sufentanil oder Fentanyl hinzugegeben, die speziellen Eigenschaften des Bupivacains die zur Ausbildung eines Differentialblocks führen, sind hierbei jedoch entscheidend (Larsen 2006). Die langsamere Anschlagzeit in Bezug auf die Ausschaltung der Bulbusmotilität in der vorliegenden Studie lässt sich somit durch das verwendete Mischungsverhältnis der Lokalanästhetika erklären. Die Wirkstärke ist immer von der verwendeten Dosis des Lokalanästhetikums abhängig. Die geringere Menge an Mepivacain (2 ml) (Parallelstudie

5 ml) reicht zwar aus die empfindlicheren sensiblen Nervenfasern rasch zu blockieren, nicht aber um die für eine vollständige Akinesie erforderliche Anzahl der dick myelinisierten motorischen Nervenfasern zu blockieren. Durch den Zusatz von 5 ml Bupivacain 0,5% wird ein für die pars plana Vitrektomie zeitlich ausreichender, vollständiger sensibler und motorischer Block erreicht. Allerdings wird die maximale Wirkung bzgl. der Bulbusmotilität erst spät erreicht (Tab.9). Dies spielt jedoch in Anbetracht der längeren Vorbereitungszeit einer pars plana Vitrektomie im Vergleich zu einer Cataract-Operation keine entscheidende Rolle. In den ersten Minuten nach Beginn einer Vitrektomie erfolgen außerdem noch keine Manipulationen an hochempfindlichen Strukturen wie der Makula, welche bei voller Akinesie des Bulbus sicher durchgeführt werden können. Da zu Beginn einer Vitrektomie umfangreiche Manipulationen im Bereich schmerzempfindlicher Strukturen, wie Bindehaut und Sklera stattfinden, ist der Zusatz von Hyaluronidase zur Lokalanästhesie zum schnelleren Erreichen einer Analgesie auf jeden Fall zu befürworten.

	"Cataract"-Studie (Remy et al.2008)	"ppV"-Studie (vorliegende Studie)
Enthaltene Lokalanästhetika	<b>5 ml Mepivacain 1%</b>	2 ml Mepivacain 1% + <b>5 ml Bupivacain 0,5%</b>
Relative Wirkstärke (gemessen an Procain = 1)	1,5	8,0
Wirkdauer (h)	1,5 - 2	3 – 8
Anästhesie	Schneller Wirkeintritt	Schneller Wirkeintritt
Akinesie	Schneller Wirkeintritt	<b>Verzögerter</b> Wirkeintritt
Hylase	Verringerung der Diffusionsbarriere	
Lokalanästhetikum + Hylase	Beschleunigter Wirkeintritt Anästhesie und Akinesie	Beschleunigter Wirkeintritt <b>nur</b> Anästhesie

Tabelle 9: Vergleich der beiden Studien über die Wirkung des Hyaluronidasezusatzes bei Lokalanästhesie

Der Zusatz von Hyaluronidase, der durch Auflockerung des extrazellulären Gewebes die Diffusion des injizierten Agens zum Wirkort verbessert, verkürzt hierbei die Anschlagzeit des Lokalanästhetikums. Somit liegt durch den Einsatz der Hyaluronidase innerhalb kürzerer Zeit eine ausreichend wirksame Menge an Lokalanästhetikum am Wirkort (Nerv) vor, was die Ergebnisse beider Studien beweisen. Tritt jedoch ein Effekt wie die Akinesie aufgrund der biochemischen Eigenschaften von Bupivacain verzögert ein, lässt sich ein positiver Einfluss durch den Zusatz der Hyaluronidase nicht mehr darstellen.

Aufgrund des allgemein verzögerten Wirkeintritts des Lokalanästhetikagemisches bezüglich der Bulbusmotilität erfolgen Nachinjektionen aufgrund nicht ausreichender Akinesie in der Hylase- sowie in der Placebo-Gruppe. Nachinjektionen aufgrund persistierender Schmerzwahrnehmung sind dagegen nur in der Placebo-Gruppe notwendig. Hier zeigt sich der positive Effekt der Hyaluronidase auf die Entwicklung der Anästhesie.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kersten et al., die 2003 eine ähnliche Studie mit 207 Patienten unter Verwendung von 3 ml Lidocain 2%, 3 ml Bupivacain 0,5%, Epinephrin 0,0005% und 150 I.E. Hyaluronidase durchführten. Sie konnten zwar ähnlich wie in dieser Studie eine signifikant bessere Anästhesie und weniger Nachinjektionen mit Hyaluronidase nachweisen, der Unterschied der Bulbusmotilität beider Prüfgruppen blieb jedoch ohne Signifikanz (Kersten et al. 2003). Auch Brydon et al. stellten 1995 an 60 Patienten fest, dass nach Injektion von 4 ml Lignocain 2%, 4 ml Bupivacain 0,75% und 50 oder 150 I.E./ml Hyaluronidase die Zeit bis zum Erreichen kompletter Akinesie in allen Gruppen nahezu gleich war. Die Gruppe mit 150 I.E./ml Hyaluronidase benötigte die wenigsten Nachinjektionen, dies war jedoch nicht statistisch signifikant (Brydon et al. 1995). Beim Vergleich der Injektion von Mepivacain 2% und dem Gemisch Lidocain 2%

und Bupivacain 0,5% vor einer Cataract-Operation zeigten Ripart et al. einen schnelleren Wirkungseintritt, sowie eine bessere Akinesie bei Verwendung von Mepivacain, allerdings auch eine kürzere Wirkdauer (Ripart et al. 2000).

Ähnlich wie in der Parallelstudie (Remy et al. 2008) zeigt sich in der vorliegenden Studie vor Beginn der Operation bei einer größeren Anzahl Patienten der Hylase-Gruppe eine vollständige Ptosis, allerdings in der vorliegenden Studie ohne statistische Signifikanz. Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Hyaluronidasezusatzes scheint die Bestimmung der Ausprägung der Ptosis nicht aussagekräftig zu sein.

Die nach dem Ende der Operation erfolgte Bewertung der Wirksamkeit der Lokalanästhesie zeigt, dass die Lokalanästhesie mit Hyaluronidasezusatz bevorzugt wird, allerdings auch in diesem Punkt ohne statistische Signifikanz.

Für die Sicherheit des Einsatzes der Hyaluronidase spricht, dass es zu keinerlei unerwünschten Ereignissen kommt, die auf eine Unverträglichkeit der Hyaluronidase schließen lassen. Wenige Autoren berichten von Einzelfällen allergischer Reaktionen gegenüber Hyaluronidase, die sich in Form eines periorbitalen Ödems (Agrawal et al. 2003, Eberhardt et al. 2004) oder einer Entzündungsreaktion innerhalb der Orbita äußerten (Leibovitch et al. 2006, Musa et al. 2006, Ahluwalia et al. 2003, Quhill et al. 2004). Die Wahrscheinlichkeit einer Unverträglichkeit gegenüber Hyaluronidase ist sehr gering. Da es sich bei dem Wirkstoff um ein Fremdprotein boviner Herkunft handelt, ist eine immunogene Wirkung nie auszuschließen. Im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 wurden jedoch bei über einer Million verkaufter Ampullen Hylase "Dessau" 150 I.E. keinerlei Nebenwirkungen an den Hersteller Riemser Arzneimittel gemeldet. Die amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) gab 2004 an, die Häufigkeit von Allergien gegenüber Hyaluronidase, zu denen auch Anaphylaxie-ähnliche Reaktionen gehören, läge unter 0,1%. Das Risiko der Übertragung boviner spongiformer

Enzephalopathien oder Viruserkrankungen kann laut Hersteller durch zahlreiche hoch effektive Verfahrensschritte zur Inaktivierung und Abreicherung von Viren und pathogenen Prionproteinen ausgeschlossen werden (Information Firma Riemser).

## 5 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass Lokalanästhetika am Auge durch den Zusatz von Hyaluronidase schneller ihre volle Wirksamkeit erreichen. Dieser Effekt wird in den ersten 5 bis 10 Minuten nach der Injektion sichtbar.

Diese Erkenntnis bedeutet für weitere Studien, dass es sinnvoll wäre, Messungen bzgl. Anästhesie und Akinesie engmaschig in den ersten Minuten nach der Injektion durchzuführen. Möglicherweise lässt sich auf diese Weise ein Effekt der Hyaluronidase noch deutlicher zeigen.

Da bei geringerem Risikoprofil zunehmend die Peribulbäranästhesie zum Einsatz kommt, wäre es interessant auch hierbei den Effekt der Hyaluronidase zu überprüfen. In einigen Kliniken ist außerdem nach der Peribulbärinjektion eine Okulopression über mehrere Minuten üblich. Kann damit die Wirkung der Hyaluronidase noch verstärkt werden?

Offene Fragen bleiben auch hinsichtlich der biologischen Halbwertszeit der Hyaluronidase in Lösung. Im Gewebe liegt sie bei wenigen Minuten. Aber welche Rolle spielt die Zeit zwischen Zubereitung der Injektionslösung und dem Zeitpunkt der Injektion? In der vorliegenden Studie wurde darauf geachtet die Lösung erst kurz vor der Injektion zuzubereiten. Im normalen Operationsbetrieb ist dies jedoch nur selten der Fall. Zum Teil werden Lokalanästhetikamischungen mit Hyaluronidase einige Stunden vor Durchführung der Operation vorbereitet und bei Raumtemperatur gelagert. Hierbei bleibt zu untersuchen, ob es durch eine längere Lagerung zu einer Abschwächung der Aktivität der Hyaluronidase kommt, und daher immer die frische Zubereitung des Gemisches Lokalanästhetikum/Hyaluronidase gefordert werden muss.

## 6 Zusammenfassung

Es wurde in einer 80 Patienten umfassenden Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der Hyaluronidase als Zusatz zu Lokalanästhetika bei pars plana Vitrektomien mit oder ohne Cataract-Operation untersucht.

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, Doppelblindstudie. Beurteilungskriterien für die Wirksamkeit waren allgemeine und spezielle Parameter, die prä-, intra- und postoperativ bestimmt wurden.

Allgemeine Parameter waren das Alter und das Geschlecht des Patienten, der systolische und der diastolische Blutdruck, sowie die Herzfrequenz.

Spezielle Parameter waren die objektive und die subjektive Schmerzempfindung, die Bulbusmotilität bzw. die Akinesie der extraokulären Augenmuskeln, die Anzahl der Nachinjektionen, die Ptosis der Lider, das potentielle Auftreten unerwünschter Ereignisse, sowie die Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit des Medikaments durch den Patienten und den Operateur.

Hyaluronidase-Gruppe und Placebo-Gruppe waren bezüglich des Geschlechts und des Alters der Patienten gleich. Hinsichtlich der Kreislaufparameter gab es keine Unterschiede. Der systolische und der diastolische Blutdruck zeigte bei beiden Gruppen einen im Rahmen des Operationsgeschehens zu erwartenden normalen Verlauf.

Der Zusatz der Hyaluronidase bewirkte die schnelle Ausbildung der kompletten Anästhesie. Die Akinesie der extraokulären Muskeln wurde durch den Zusatz von Hyaluronidase nicht beeinflusst. Nachinjektionen waren nach Hyaluronidasezusatz seltener und ausschließlich aufgrund nicht ausreichender Akinesie nötig.

Bezüglich der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lokalanästhesie gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf.



Durch die spezielle Pharmakodynamik des verwendeten Lokalanästhetikagemisches aus 2 ml Mepivacain 1% und 5 ml Bupivacain 0,5% wird die vollständige Anästhesie schneller erreicht als die vollständige Akinesie (Differentialblock).

Die Hyaluronidase verbessert durch Auflockerung der extrazellulären Matrix die Diffusion der Lokalanästhetika zum Wirkort. Ein positiver Effekt der Hyaluronidase zeigt sich somit vorwiegend bezüglich der schnellen Wirkkomponente der Lokalanästhetika. Da bei oben genanntem Lokalanästhetikagemisch die schnelle Wirkkomponente die Anästhesie ist, wird diese durch den Hyaluronidasezusatz schneller erreicht, ein Effekt auf die langsame Wirkkomponente Akinesie ist nicht erkennbar. Die lange Wirkungsdauer des Bupivacain, welche für Vitrektomien benötigt wird, wiegt jedoch diesen vermeintlichen Nachteil der langsamer erreichten Akinesie auf.

Somit ist Hyaluronidase auch bei pars plana Vitrektomien und Verwendung einer Lokalanästhetikamischung von Mepivacain und Bupivacain ein sicherer, wirksamer und empfehlenswerter Zusatz zur injektiven Lokalanästhesie am Auge.

## 7 Literaturverzeichnis

[1]	Abelson M.B., Mandel E., Paradis A., George M. The effect of hyaluronidase on akinesia during cataract surgery. <i>Ophthal Surgery</i> , 1989; 20: 325-326
[2]	Adams H.A., Kochs E., Krier C. Heutige Anästhesieverfahren – Versuch einer Systematik. <i>Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther</i> 2001; 36: 262-267
[3]	Agrawal A., McLure H.A., Dabbs T.R. Allergic reaction to hyaluronidase after a peribulbar injection. <i>Anaesthesia</i> , 2003; 58: 493–494
[4]	Ahluwalia H.S., Lukaris A., Lane C.M. Delayed allergic reaction to hyaluronidase: a rare sequel to cataract surgery. <i>Eye</i> , 2003; 17: 263–266
[5]	Alwitry A., Chaudhary S., Gopee K., Butler T.K., Holden R. Effect of hyaluronidase on ocular motility in sub-Tenon's anesthesia: randomized controlled trial. <i>J Cataract Refract Surg</i> , 2002; 28: 1420-1423
[6]	Ashaye A.O., Ubah J.N., Sotumbi P.T. Respiratory arrest after retrobulbar anaesthesia. <i>West African Journal of Medicine</i> , 2003; 21: 343–344
[7]	Aslam S., Sarker S.J., Tran-Dang M., Yuen L., Niskopoulou M., Thomas D., Poole T. Effect of hyaluronidase on ocular motility and eyelid function in sub-Tenon's anaesthesia: randomised controlled trial. <i>Eye</i> , 2006; 20: 579–582
[8]	Atkinson W.S. Retrobulbar injection of anesthetic within the muscle cone (cone injection). <i>Arch Ophthalmol</i> , 1936; 16: 494-503
[9]	Atkinson W.S. Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology; preliminary report. <i>Arch Ophthalmol</i> , 1949; 42: 628-633
[10]	Bartolucci C., Cellai L., Corradini C., Corradini D., Lamba D., Veloná I. Chondroprotective action of chondroitin sulfate. Competitive action of chondroitin sulfate on the digestion of hyaluronan by bovine testicular hyaluronidase. <i>Int J Tissue React</i> , 1991; 13: 311–317
[11]	Bertelli G., Dini D., Forno G.B., Gozza A., Silvestro S., Venturini M. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> , 1994; 120: 505–506
[12]	Bowman R.J.C., Newman D.K., Richardson E.C., Callear A.B., Flanagan D.W. Is hyaluronidase helpful for peribulbar anesthesia? <i>Eye</i> , 1997; 11: 385-388

[13]	Breu W. Hyaluronidase. Wien Klin Wschr, 1952; 64: 435-437
[14]	Brydon C.W., Basler M., Kerr W.J. An evaluation of two concentrations of hyaluronidase for supplementation of peribulbar anaesthesia. Anaesthesia, 1995; 50: 998–1000
[15]	Castillo A., Lopez-Abad C., Macias J. M., Diaz D. Respiratory arrest after 0,75% bupivacaine retrobulbar block. Ophthalm Surg, 1994; 25: 628-629
[16]	Chain E. and Duthie E.S. Identity of hyaluronidase and spreading factor. Br J Exp Pathol, 1940; 21: 324-338
[17]	Cochran S.T., Bomyea K., Kahn M. Treatment of iodinated contrast material extravasation with hyaluronidase. Acad Radiol, 2002; 9: 544-546
[18]	Costa P., Papurel Begin G., Coaloa M., Villa C., Ravera E., Hellmann F., Di Giovanni M., Bono D. Loco-regional block in ophthalmic surgery: single drug or drug combination with hyaluronidase? Randomized prospective study. Minerva Anesthesiol, 1999; 65: 775-783
[19]	Costa, P.G., Debert, I., Passos, L.B., Polati, M. Persistent diplopia and strabismus after cataract surgery under local anesthesia. Binocul Vis Strabismus Q, 2006; 21: 155–158
[20]	Courtiss E.H., Ransil B.J., Russo J. The effects of hyaluronidase on local anesthesia: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. Plast Reconstr Surg, 1995; 95: 876–883
[21]	Covino B.G. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth, 1986; 58: 701–716
[22]	Crawford M., Kerr W.J. The effect of hyaluronidase on peribulbar block. Anaesthesia, 1994; 49: 907–908
[23]	Davis D.B. 2 <sup>nd</sup> , Mandel M.R. Efficacy and complication rate of 16,224 consecutive peribulbar blocks. A prospective multicenter study. J Cataract Refract Surg, 1994; 20: 327–337
[24]	Dempsey G.A., Barrett P.J., Kirba I.J. Hyaluronidase and peribulbar block. Br J Anaesth 1997; 78: 671-674
[25]	Dick B., Hessemer V. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von 87 prä injectionem abgestumpften Retrobulbärkanülen. Ophthalmologe, 1993; 90: 372-375

[26]	Dick B., Kohnen T., Hessemer V., Jacobi K.W. Systemic complications and side effects of retrobulbar anesthesia in risk patients. <i>Klin Monatsbl Augenheilk</i> , 1994; 205: 19–26
[27]	Dullenkopf A. und Borgeat A. Lokalanästhetika. <i>Anaesthesist</i> . 2003; 52: 329-340
[28]	Duran Reynals F. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virus. <i>J Exp Med</i> , 1929; 50: 327-339
[29]	Eberhart A.H., Weiler C.R., Erie J.C. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. <i>Am J Ophthalmol</i> , 2004; 138: 142–143
[30]	Farr C., Menzel J., Seeberger J., Schweigle B. Klinische Pharmakologie und Anwendungsmöglichkeiten von Hyaluronidase unter Berücksichtigung von Hylase „Dessau“. <i>Wien Med Wschr</i> 1997; 147: 347–355
[31]	Freud S. Über Coca. <i>Centralblatt für die gesammte Therapie</i> 2, 1884: 289-314
[32]	Galindo A., Keilson L.R., Mondshine R.B., Sawelson H.I. Retro-Peribulbar-anesthesia. Special technique and needle design. <i>Ophthalmol Clin N Am</i> , 1990; 3: 71-81
[33]	George, R.B., Hackett J. Bilateral hearing loss following a retrobulbar block. <i>Can J Anaesth</i> , 2005; 52: 1054–1057
[34]	Girish K.S. and Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. <i>Life Sciences</i> , 2007; 80: 1921–1943
[35]	Goolsby T.V., Lombardo F.A. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. <i>Seminars in Oncology</i> , 2006; 33: 139–143
[36]	Grehn F. <i>Augenheilkunde</i> . Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 28. Auflage, 2003: 288-300
[37]	Gunja N., Varshney K. Brainstem anaesthesia after retrobulbar block: a rare cause of coma presenting to the emergency department. <i>Em Med Australasia</i> , 2006; 18: 83–85
[38]	Heavner J.E. Local anesthetics. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> , 2007; 20: 336-42
[39]	Hagan J.C. 3 <sup>rd</sup> Persistent vertical binocular diplopia after cataract surgery. <i>Am J Ophthalmol</i> , 2002; 133: 860

[40]	Henzler D., Müller-Kaulen B., Steinhorst U.H., Broermann H., Piepenbrock S. The combination of retrobulbar block with general anaesthesia may lead to pre-emptive analgesia in patients undergoing pars plana vitrectomy. <i>Anästhesiol, Intensivmed, Notfallmed, Schmerzther</i> , 2002; 37: 267–272
[41]	Hessemer V., Hoppe O., Jacobi K.W. Einfluß von Hyaluronidase auf die okulären Kreislaufveränderungen durch Retrobulbäranästhesie. <i>Fortschr Ophthalmol</i> , 1991; 88: 196-200
[42]	Hessemer V., Peribulbäranästhesie versus Retrobulbäranästhesie mit Fazialisblock. <i>Klin Monatsbl Augenheilk</i> , 1994; 204: 75-89
[43]	Jehan F.S., Hagan J.C. 3 <sup>rd</sup> , Whittaker T.J., Subramanian M. Diplopia and ptosis following injection of local anesthesia without hyaluronidase. <i>J Cataract Refract Surg</i> , 2001; 27: 1876–1879
[44]	Kallio H., Paloheimo M., Maunuksela E.L. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. <i>Anesth Analg</i> , 2000; 91: 934–937
[45]	Karow T., Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung. 2003: 392-397
[46]	Kersten D., Motschmann M., Duncker G.I.W. Hyaluronidase als Adjuvans der Peribulbäranästhesie bei Kataraktoperationen. <i>Ophthalmol-Chirurgie</i> , 2003; 15: 77-82
[47]	Kestenbaum A. Clinical methods of neuro-ophthalmologic examination. Grune & Stratton, New York-London, 1961: 237-238
[48]	Knapp H. On cocaine and its use in ophthalmic and general surgery. <i>Arch Ophthalmol</i> 1884; 13: 402-448
[49]	Koller C. Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesirung am Auge. Beilageheft <i>Klin Wochenbl Augenheilk</i> , 1884; 22: 60-63
[50]	Lange W., von Denffer H., Honis M. Wirkungsvergleich von Bupivacain 0.75% mit Bupivacain 0.75 %/Mepivacain 2% zur Retrobulbäranästhesie und Auswirkungen des Zusatzes von Hyaluronidase. <i>Fortschr Ophthalmol</i> , 1989; 86: 312-315
[51]	Larsen R. Anästhesie. Urban & Fischer bei Elsevier München. 8.Auflage, 2006; 157-190

[52]	Leibovitch I., Tamblyn D., Casson R., Selva D. Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> , 2006; 244: 944–949
[53]	Mantovani C., Bryant A.E., Nicholson G. Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. <i>Br J Anaesth</i> , 2001; 86: 876–878.
[54]	Mather C., Smith J.H., Bloom P.A. The efficacy of 0.75% bupivacaine with pH adjustment and hyaluronidase for peribulbar blockade: the incidence of prolonged ptosis. <i>Eur J Ophthalmol</i> , 1994; 4: 13–18
[55]	Mayer A.S., O'Connor R.E. Respiratory arrest after local anesthesia for outpatient cataract surgery: a dramatic but transient complication. <i>Ann Emerg Med</i> , 1993; 22: 1357–1359
[56]	Mc Cormack H.M., Horne D.J.L., Sheather S. Clinical applications of visual analog scale: A critical review. <i>Psychological Medicine</i> , 1988; 18: 1007-1019
[57]	Menzel E.J. and Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. <i>Cancer Letters</i> , 1998; 131: 3–11
[58]	Mindel J.S. Value of hyaluronidase in ocular surgical akinesia. <i>Am J Ophthalmol</i> , 1978; 85: 643-646
[59]	Morsman C.D., Holden R. The effects of adrenaline, hyaluronidase and age on peribulbar anaesthesia. <i>Eye</i> , 1992; 6: 290–292
[60]	Musa F., Srinivasan S., King C.M., Kamal A. Raised intraocular pressure and orbital inflammation: a rare IgE-mediated allergic reaction to sub-Tenon's hyaluronidase. <i>J Cataract Refract Surg</i> , 2006; 32: 177–178
[61]	Nathan N., Benrhaïem M., Lotfi H., Debord J., Rigaud G., Lachatre G. The role of hyaluronidase on lidocaine and bupivacaine pharmacokinetics after peribulbar blockade. <i>Anesth Analg</i> , 1996; 82: 1060–1064
[62]	Nicoll J.M., Treuren B., Acharya P.A., Ahlen K., James M. Retrobulbar anesthesia: the role of hyaluronidase. <i>Anesth Analg</i> , 1986; 65: 1324-1328
[63]	Nicoll J.M., Acharya P.A., Ahlen K., Baguneid S., Edge K.R. Central nervous system complications after 6000 retrobulbar blocks. <i>Anesth Analg</i> , 1988; 66: 1298–130

[64]	Prosser D.P., Rodney G.E., Mian T., Jones H.M., Khan M.Y. Re-evaluation of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. <i>Br J Ophthalmol</i> , 1996; 80: 827-830
[65]	Quhill F., Bowling B., Packard R.B. Hyaluronidase allergy after peribulbar anesthesia with orbital inflammation. <i>J Cataract Refract Surg</i> , 2004; 30: 916–917
[66]	Raina J., Kosmorsky G.S., Wright K.W. Strabismus and optic neuropathy: a complication of retrobulbar injection. <i>Eye</i> , 1998; 12: 1029-1030
[67]	Rauh J., Pluntke S., Müller Ch. Treatment of perivascular extravasation of cytostatic agents. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> , 2004; 146: 23-27
[68]	Remy M., Pinter F., Nentwich M.M., Kampik A., Schönfeld C.L., Efficacy and safety of hyaluronidase 75 IU as an adjuvant to mepivacaine for retrobulbar anesthesia in cataract surgery. <i>J Cataract Refract Surg</i> , 2008; 34: 1966-1969
[69]	Rickham P.P. Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. <i>Br Med J</i> , 1964; 5402: 177
[70]	Riemser Arzneimittel GmbH. Fachinformation Hylase (r) „Dessau“, 2008
[71]	Ripart J., Lefrant J.Y., L'Hermite J., Borzli F. Caruncle single injection episcleral (Sub-tenon) anesthesia for cataract surgery: mepivacaine versus a lidocaine-bupivacaine mixture. <i>Anesth Analg</i> , 2000; 91:107-109
[72]	Roberts J.E., MacLeod B.A., Hollands R.H. Improved peribulbar anaesthesia with alkalization and hyaluronidase. <i>Can J Anaesth</i> , 1993; 40: 835-838
[73]	Sarvela J., Nikki P., Paloheimo M. Orbicular muscle akinesia in regional ophthalmic anaesthesia with pH-adjusted bupivacaine: effects of hyaluronidase and epinephrine. <i>Can J Anaesth</i> , 1993; 40: 1028–1033
[74]	Schipper I., Lüthi M. Diplopia after retrobulbar anesthesia in cataract surgery - a case report. <i>Klin Monatsbl Augenheilk</i> , 1994; 204: 176–180
[75]	Schleich C.L. Die Infiltrationsanästhesie (lokale Anästhesie) und ihr Verhältnis zur allgemeinen Narkose (Inhalationsanästhesie). <i>Verhdlg. dtsh. Ges. Chir.</i> 1892; 1: 121-127
[76]	Schönfeld C.L., Brinkschmidt T. Brainstem anesthesia with respiratory arrest after retrobulbar block - a case report with a review of literature. <i>Klin Monatsbl Augenheilk</i> , 2000; 217: 130–132

[77]	Sharma T., Gopal L., Shanmugam M.P., Bhende P., George J., Samanta T.K., Mukesh B.N. Comparison of pH-adjusted bupivacaine with a mixture of non-pH-adjusted bupivacaine and lignocaine in primary vitreoretinal surgery. <i>Retina</i> , 2002; 22: 202-207
[78]	Stern R. and Jedrzejewski M.J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. <i>Chemical Reviews</i> , 2006; 106: 818–839
[79]	Striabel H.W. Die Anästhesie. Schattauer-Verlag Stuttgart New York. 1.Auflage, 2003: 295-311
[80]	Thomson I. Addition of hyaluronidase to lignocaine with adrenaline for retrobulbar anaesthesia in the surgery of senile cataract. <i>Br J Ophthalmol</i> , 1988; 72: 700–702
[81]	Unsöld R., Stanley J.A., DeGroot J. The CT- topography of retrobulbar anaesthesia. <i>Graefes Arch Klin Ophthalmol</i> , 1981; 217: 125-136
[82]	Van den Berg A.A., Montoya-Pelaez L.F. Comparison of lignocaine 2% with adrenaline, bupivacaine 0.5% with or without hyaluronidase and a mixture of bupivacaine, lignocaine and hyaluronidase for peribulbar block analgesia. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> , 2001; 45: 961–966
[83]	Watson D. Hyaluronidase. <i>Br J Anesth</i> , 1993; 71: 422-425
[84]	Weindler J., Weindler M., Ruprecht K.W. Lokalanästhesie in der Ophthalmochirurgie. <i>Ophthalmologe</i> , 2004; 101: S. 847-864
[85]	Wildsmith J.A., Peripheral nerve and local anaesthetic drugs. <i>Br J Anaesth</i> , 1986; 58: 692-700
[86]	Wittmann J.R., Rapoza P., Sternberg P., Kuwashima L., Saklad J., Patz A. Respiratory arrest following retrobulbar anesthesia. <i>Ophthalmology</i> , 1986; 93: 867–870
[87]	Zahl K., Jordan A., McGroarty J., Sorensen B., Gotta A.W. Peribulbar anesthesia. Effect of bicarbonate on mixtures of lidocaine, bupivacaine and hyaluronidase with or without epinephrine. <i>Ophthalmology</i> , 1991; 98: 239-242



## 8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Anselm Kampik, dem Direktor der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, möchte ich dafür danken, dass er die Entstehung und Durchführung der Studie ermöglichte.

Nicht nur für die freundliche Überlassung des Themas, sondern vor allem für seine stetige Unterstützung, seine Geduld, sein offenes Ohr auch in persönlichen Belangen, seine blitzschnellen Korrekturen und hilfreichen Denkanstöße danke ich Herrn PD Dr. med. Carl-Ludwig Schönfeld.

Herrn Prof. Dr. med. A. Gandorfer und Herrn PD Dr. med. M. Grüterich danke ich für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Durchführung der perioperativen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. K. Riedel, dem Direktor der Augenklinik Herzog-Carl-Theodor, danke ich besonders, dass er seine Klinik als zweites Studienzentrum zur Verfügung stellte und damit ermöglichte, dass die Hälfte der in die Studie aufgenommenen Patienten durch Herrn PD Dr. med. Schönfeld operiert werden konnten.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern in Pflege und Verwaltung der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität und der Augenklinik Herzog-Carl-Theodor bedanken, die mich stets freundlich und hilfsbereit bei organisatorischen Dingen unterstützten.

Speziell hervorheben möchte ich meine Eltern und meinen Großvater, denen ich besonders dafür danken möchte, dass sie mich bis zuletzt moralisch unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt last but not least meiner geliebten Frau Tanja für ihre tatkräftige Unterstützung, ihren stetigen Zuspruch und ihre Liebe.

## 9 Lebenslauf

Am 02. Juli 1978 wurde ich, Florian Pinter, in Gräfelfing als zweites Kind von Ulrich Pinter und seiner Frau Ingeborg Pinter, geb. Broser, geboren.

1985-1989	Besuch der Grundschule an der Limesstraße, München
1989-1998	Besuch des Karls-Gymnasiums, München-Pasing mit Ablegen der allgemeinen Hochschulreife
1998-1999	Zivildienst im Klinikum Großhadern, München
1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
2001	Ablegen der ärztlichen Vorprüfung
2002	Ablegen des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2005	Ablegen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2006	Ablegen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung mit darauf folgender Approbation als Arzt
2006-2008	Ärztliche Tätigkeit im MVZ Fürth Augenheilkunde und Anästhesiologie Dr. Ober/Dr. Scharrer
seit 2008	Ärztliche Tätigkeit in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität bei Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik